

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

“ESTUDIO PROSPECTIVO COMPARATIVO DE LAS ESCALAS DE RIESGO CARDIOVASCULAR
RECALIBRADA DE FRAMINGHAM VS. ESCALA DEL ESTUDIO D:A:D (THE DATA COLLECTION ON
ADVERSE EFFECTS OF ANTI-HIV DRUGS STUDY) PARA EL CÁLCULO DE RIESGO
CARDIOVASCULAR EN PACIENTES VIH POSITIVOS QUIENES RECIBEN TERAPIA
ANTIRRETROVIRAL, DEL SERVICIO MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS,
DURANTE EL PERIODO DE MAYO 2011 – SEPTIEMBRE DEL 2011.”

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

CEVALLOS ESPINEL JOHANNA ALEXANDRA

DIRECTOR DR. NELSON IGNACIO CEVALLOS SALAS

Quito, 2011

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

“ESTUDIO PROSPECTIVO COMPARATIVO DE LAS ESCALAS DE RIESGO CARDIOVASCULAR
RECALIBRADA DE FRAMINGHAM VS. ESCALA DEL ESTUDIO D:A:D (THE DATA COLLECTION ON
ADVERSE EFFECTS OF ANTI-HIV DRUGS STUDY) PARA EL CÁLCULO DE RIESGO
CARDIOVASCULAR EN PACIENTES VIH POSITIVOS QUIENES RECIBEN TERAPIA
ANTIRRETROVIRAL, LA CLÍNICA DE VIH/SIDA DEL SERVICIO INFECTOLOGÍA DEL HOSPITAL
ENRIQUE GARCÉS, DURANTE EL PERIODO DE MAYO 2011 – SEPTIEMBRE DEL 2011.”

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

CEVALLOS ESPINEL JOHANNA ALEXANDRA

DIRECTOR DR. NELSON IGNACIO CEVALLOS SALAS

Quito, 2011

Agradezco a todos los que me impulsaron a continuar día a día, me brindaron su ayuda y apoyo para concluir este trabajo

I . LISTA DE CUADROS

1. Proteínas virales diana de antirretrovirales en uso o desarrollo avanzado.
2. Indicaciones para iniciar TARGA PNS/GESIDA.
3. Algoritmo de inicio de terapia antirretroviral en Ecuador.
4. Selección de un régimen inicial de TARGA.
5. Factores de riesgo asociados a la resistencia a la insulina y diabetes mellitus en población general y específicos de pacientes con infección VIH.
6. Fármacos antirretrovirales y resistencia insulínica.
7. Clasificación de presión arterial en adultos según el séptimo comité (JN-VII).
8. Formas clínicas de la presentación de la lipodistrofia.
9. Resumen de la etiopatogenia de la distrofia.
10. Factores de riesgo cardiovascular clásicos.
11. Equivalencia estratificación de riesgo por Framingham en 5 y 10 años.
12. Interpretación de la estratificación de riesgo cardiovascular y recomendaciones de acuerdo al resultado.
13. Equivalencia estratificación de riesgo por la ecuación del estudio DAD en 5 años.
14. Criterios de inclusión y exclusión.
15. Definición de variables empleadas en la investigación.
16. Definición y categorización de variables empleadas en el estudio.
17. Estadísticos descriptivos de variables cuantitativas.
18. Correlación de la escala de Framingham Vs. Ecuación DAD.
19. Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes VIH positivos de la clínica de VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés.

20. Edad Vs Ecuación del DAD – Escala de Framingham.
21. Correlación de colesterol HDL bajo Vs Ecuación de DAD - Escala de Framingham.
22. Correlación número de años de consumo de lopinavir Vs DAD – Framingham.
23. Correlación del consumo actual de abacavir Vs Ecuación de DAD- Framingham.
24. Correlación consumo actual de lopinavir Vs de escala DAD- Framingham.
25. Correlación del consumo de consumo actual de tabaco VS escala de Framingham y ecuación del DAD

II. LISTA DE FIGURAS:

1. Estructura del VIH.
2. Ciclo replicativo del VIH.
3. Ciclo del VIH y fármacos antirretrovirales.
4. Factores de riesgo cardiovascular en relación marcadores bioquímicos – fisiológicos, factores ambientales y estilos de vida.
5. Diagrama de dispersión correlación entre la Escala de Framingham Vs ecuación DAD.
6. Factores de riesgo cardiovascular en pacientes VIH positivos de la clínica VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés.
7. Cálculo del riesgo cardiovascular según ecuación DAD Vs. escala de Framingham

RESUMEN:

Objetivo: determinar el riesgo cardiovascular en pacientes VIH positivos con TARGA, mediante la ecuación de Framingham y DAD. Establecer una comparación entre estas dos escalas y los factores de riesgo cardiovascular más prevalentes en la población VIH positiva, para compararla con la población general.

Métodos: el análisis incluyó a 162 pacientes VIH con TARGA, atendidos en la clínica de VIH/SIDA del Servicio de Medicina Interna del Hospital Enrique Garcés, en los cuales se aplicó la escala recalibrada de Framingham y la ecuación DAD. Adicionalmente se realizó estudio de concordancia mediante Spearman, Gamma y la U de Mann Whitney para variables no paramétricas.

Resultados: mediante la ecuación recalibrada de Framingham se estratificó a un 96.3% de la población de estudio con riesgo cardiovascular leve; 3.1% con moderado y un 0,6% con severo. Mientras que la estratificación con la ecuación DAD fue un 75.9% con un riesgo cardiovascular leve; 21,6% con moderado y un 2.5% con severo. Entre las dos se aplicó el coeficiente de concordancia de Spearman con el que se demostró una fuerte correlación estadísticamente significativamente ($p<0,05$). El factor de riesgo más prevalente en la población VIH positiva estudiada fue el HDL-bajo con un 39.8%, seguido de hipercolesterolemia 35,18%. El consumo de abacavir y lopinavir no se correlaciona con el riesgo cardiovascular ($p<0.05$).

Conclusiones: los datos obtenidos muestran una fuerte correlación y estadísticamente significativa entre la escala de Framingham y la ecuación del DAD. El factor de riesgo más prevalente es la dislipidemia el cual coincide como factor de riesgo más prevalente en la población general.

La mayoría de la población VIH positiva presentó un riesgo cardiovascular leve tanto para la escala de Framingham como la del DAD.

Palabras claves: VIH positivo, ecuación recalibrada de Framingham, ecuación DAD, riesgo cardiovascular.

ABSTRACT

Objective: to identify the cardiovascular Risk in HIV positive patients with HAART, through Framingham recalibrate equation and DAD equation. Search the correlation between these two equations and cardiovascular risk factor most prevalent in HIV-positive population and compare with general population.

Methods: the analysis included 162 HIV positive patients treated with HAART, of HIV/AIDS clinic of internal medicine service from Enrique Garcés Hospital. Additionally calculate the Framingham score and equation DAD and correlation study with coefficients Spearman, Gamma and U-Mann Whitney for non parametric variables.

Results: Through Framingham recalibrate score, we classified 96.3% as low cardiovascular ; 3.1% as moderate risk and 0.6% as high cardiovascular risk, while stratification for DAD equation we classified 75.9% as low cardiovascular risk ; 21.6% as moderate cardiovascular risk and 2.5% as high 2.5% cardiovascular risk . The most prevalent risk factor in HIV-positive population studied was low HDL-with 39.8% followed by 35.18% hypercholesterolemia. The use of abacavir and lopinavir were not correlated with cardiovascular risk ($p < 0.05$).

Conclusions: The data show a strong correlation, statistically significant between the Framingham and the equation of DAD. The most prevalent risk factor was dyslipidemia which is the same as risk factor more prevalent in the general population. Majority of people with HIV showed a low cardiovascular risk for both the Framingham and the DAD equation.

Keywords: HIV positive, Framingham recalibrate score, DAD equation, cardiovascular risk.

CAPÍTULO V

INTRODUCCIÓN:

El tratamiento antirretroviral han cambiado de forma notable la historia natural del VIH, tratándose ahora de una enfermedad crónica que permite tener una supervivencia similar a la población general, además de una mejor calidad de vida.^{3,4} sin embargo las enfermedades cardiovasculares son un problema que ha ido tomando especial interés en la población VIH positiva, ya que además de los factores de riesgo cardiovascular clásicos como: tabaquismo, hipertensión arterial, edad, sexo, etc; Presentan factores dependientes de su etiología y tratamiento; es decir que tiene un origen multifactorial^{5,6}

Si tomamos en cuenta la realidad de nuestro país el número de casos de VIH se había mantenido relativamente estable, pero según el informe realizado por la UNGASS (Asamblea General de las Naciones Unidas sobre el VIH Sida) en coordinación con el Ministerio de Salud pública del Ecuador en el periodo 2008- 2009 hubo un incremento significativo de los casos notificados de VIH²³, el grupo etario con mayor número casos se sitúa entre la edad de 20 a 44 años, representando en el 2009, el 72.5% de casos de VIH y el 78.3% de casos de Sida del total Nacional.

A través del tiempo se han creado y analizado varias escalas para medir el riesgo cardiovascular en la población general, entre las más utilizadas se encuentran: Framingham (calcula riesgo coronario a 10 años), SCORE (valora el riesgo fatal cardiovascular a 10 años) y PROCAM (calcula el riesgo coronario a 10 años).¹⁰, la más estudiada y aplicada ha sido Framingham, sin embargo, hay que tener en cuenta que estas escalas no cuentan con parámetros específicos para pacientes VIH positivos como el tratamiento antirretroviral que

están recibiendo, el tiempo y el tipo de fármacos, motivo por el que pueden sub o supra estimar el riesgo cardiovascular en este tipo de pacientes.⁶⁻¹⁰

En el año 2010 se publicó en el *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*, la ecuación basada en el estudio de D:A:D (Data collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs Study), misma que es específica para valorar el riesgo cardiovascular en pacientes VIH positivos,²⁰ en la que se toma en cuenta además de los parámetros tomados por la escala de Framingham, el tiempo y tipo de tratamiento (inhibidores de la proteasa, análogos de la transcriptasa inversa) , la cual se comparará en el presente estudio versus la escala recalibrada de Framingham para calcular el riesgo CV en pacientes portadores del VIH en tratamiento antirretroviral.

CAPITULO VI

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

a. Virología del VIH

El VIH es un retrovirus del género Lentivirus y se han identificado dos tipos: HIV-1 y HIV-2.

Presenta una alta tasa de replicación, viremia libre y variabilidad genética y antigénica que le permite escapar de la respuesta inmune.⁶³

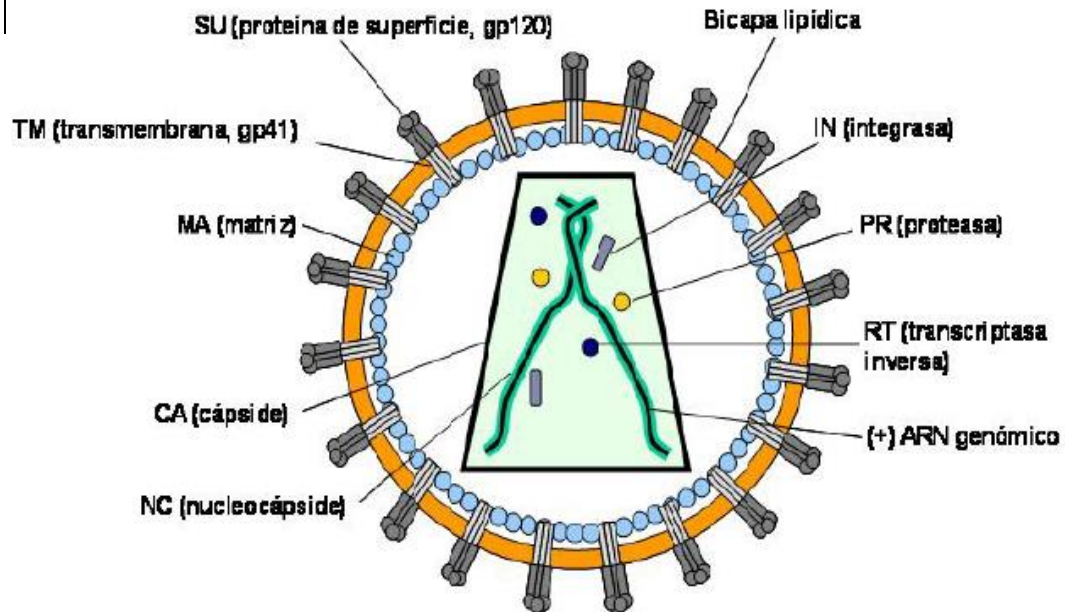
1. Estructura del VIH:

Presenta una envoltura externa constituida por una bicapa lipídica en donde se insertan las proteínas de superficie gp120 y la proteína de transmembrana gp41.

En el interior del virus se encuentra una cápside formada por las proteínas de matriz (MA, p17), cápside (CA, p24) y nucleocápside (NC,p7).

Dentro de la cápside del virus se encuentra dos cadenas de ARN de polaridad positiva asociada a las proteínas de nucleocápside, las enzimas de replicación de virus como: la transcriptasa inversa, proteasa, integrasa y proteínas reguladoras (Rat, Rev, Nef, Vif,Vpr, Vpu, Vpx).

Figura 1 Estructura del VIH

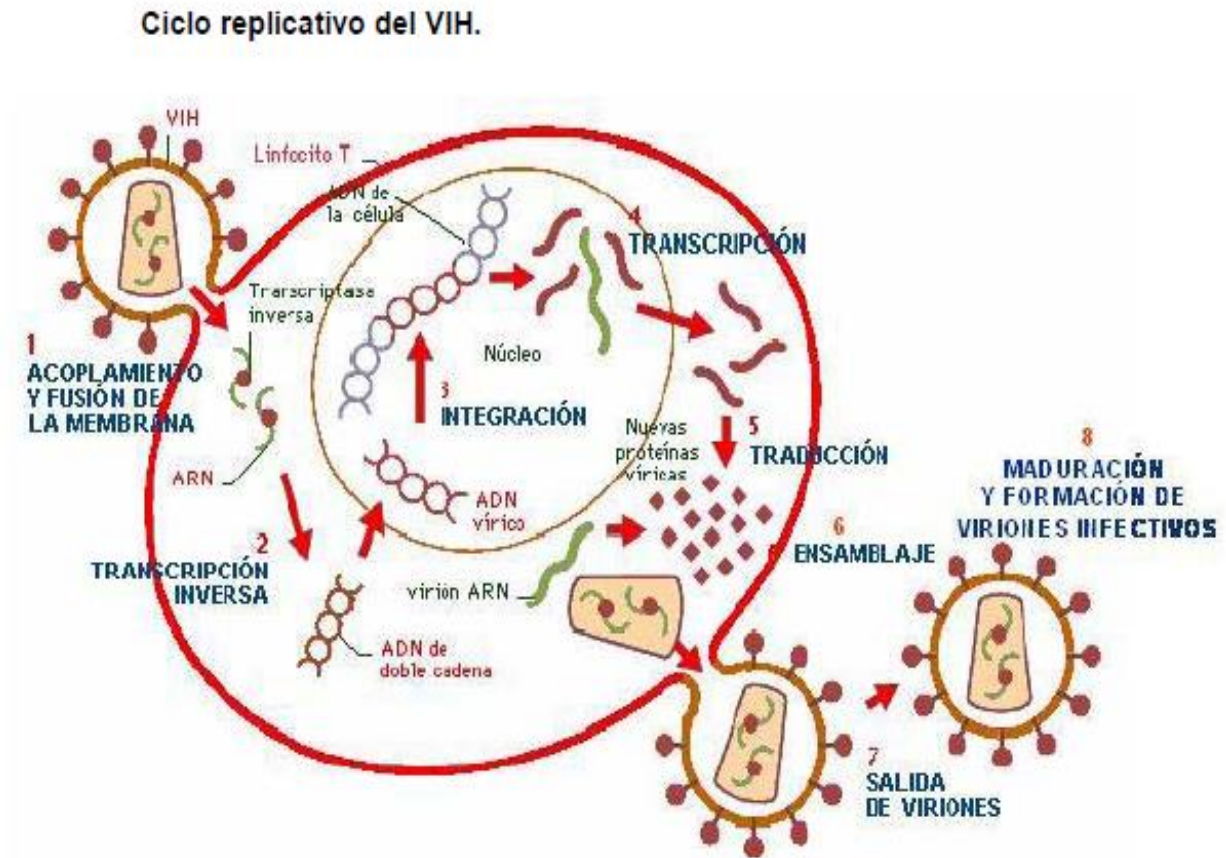


Fuente: Estructura del VIH. GESIDA, grupo de estudio de SIDA, Secretaría del plan Nacional sobre el SIDA, diciembre del 2009: Virología del VIH. Pag: 7 (www.campusesther.com)

2. Ciclo replicativo del VIH

La replicación del VIH se puede dividir en las siguientes fases que se encuentran graficadas a continuación:

Figura 2 Ciclo replicativo del VIH



Fuente: Ciclo replicativo del VIH, GESIDA, grupo de estudio de SIDA, Secretaria del plan Nacional sobre el SIDA, diciembre del 2009: Virología del VIH. Pag: 11 (www.campus Esther.com)

3. Ciclo del VIH y fármacos antirretrovirales

Cada antirretroviral actúa en uno de los pasos del ciclo del VIH, además actúan específicamente sobre una proteína diana para su eficacia terapéutica.

Cuadro 1

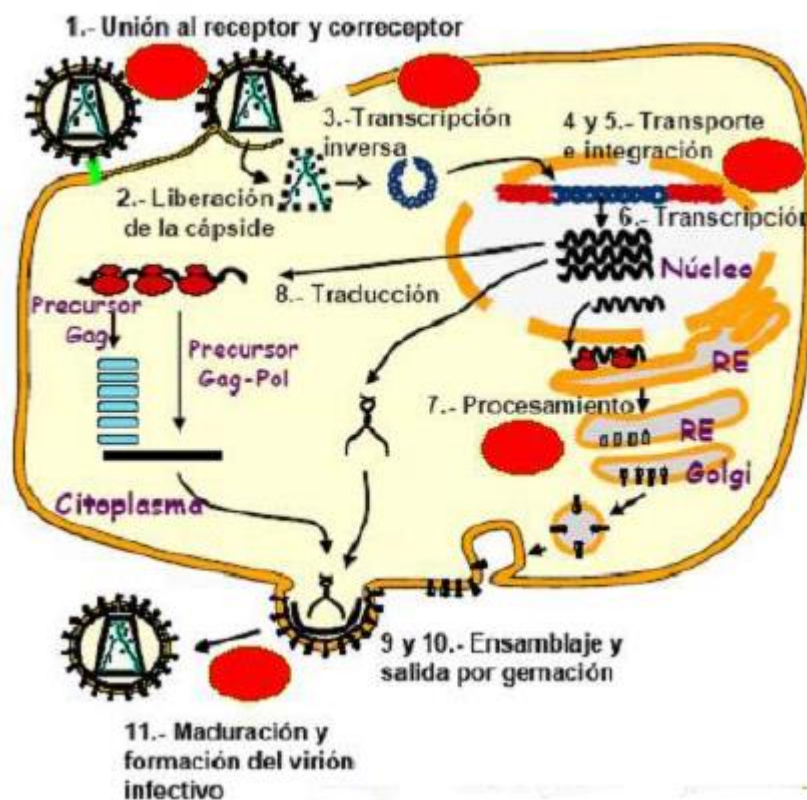
Proteínas virales diana de los antirretrovirales en uso o desarrollo avanzado.

PROTEÍNA VIRAL DIANA	FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES
Proteasa (PR)	Inhibidores de la proteasa
Retrotranscriptasa (RT)	Inhibidores de la retrotranscripción
Integrasa (IN)	Inhibidores de la integración
Gp41	Inhibidores de la fusión virus-célula
Gag	Inhibidores de la maduración (en fases avanzadas de desarrollo)

Fuente: Proteínas virales diana de antirretrovirales en uso o desarrollo avanzado, GESIDA, grupo de estudio de SIDA, Secretaria del plan Nacional sobre el SIDA, diciembre del 2009: Virología del VIH. Pag: 29 (www.campusether.com)

En la siguiente figura se resume la diana terapéutica de todos los antirretrovirales.

Figura 3 Ciclo del VIH y antirretrovirales



Fuente: Ciclo del VIH y fármacos antirretrovirales, GESIDA, grupo de estudio de SIDA, Secretaria del plan Nacional sobre el SIDA, diciembre del 2009: Virología del VIH. Pag: 29 (www.campusesther.com)

b. Historia natural del VIH:

Esta enfermedad tiene una larga evolución, en la que pueden diferenciarse tres fases:⁶²

- 1. Infección aguda o primoinfección:** después de la infección cualquiera que haya sido su mecanismo se produce en un 50% de los pacientes una sintomatología similar a la mononucleosis infecciosa, y el otro 50% de los pacientes son asintomáticos.
- 2. Infección crónica o asintomática:** esta fase inicia cuando se ha establecido un equilibrio entre el virus y el huésped; existe una replicación viral continua provocando una depleción, igualmente continua de los CD4. Dura aproximadamente entre 8 a 10 años. Pero la progresión de la enfermedad de cada paciente es diferente y se puede diferenciar en:
 - Progresores rápidos
 - Progresores típicos
 - Progresores lentos
- 3. Fase terminal:** en esta fase el paciente presenta una cifra de CD4 muy baja y síntomas como fiebre, disminución de peso, diarrea. Además se presentan enfermedades oportunistas.

c. Indicaciones para iniciar TARGA

Los principales elementos para decidir iniciar terapia antirretroviral son: la sintomatología relacionada con el VIH, la carga viral plasmática del VIH y el recuento de linfocitos CD4. Se ha llegado a un consenso entre el plan Nacional de SIDA del Ministerio de Salud de

España y el grupo de estudio GESIDA de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica sobre la indicaciones para iniciar TARGA⁶⁴

Cuadro 2

Indicaciones para iniciar el TAR del PNS/GESIDA		
Situación clínica	Linfocitos CD4	Recomendación
Infección aguda por VIH	Cualquier valor	No recomendar TAR en general*
Infección crónica por VIH sintomática (categorías B y C del CDC)	Cualquier valor	Recomendar TAR siempre
Infección crónica por VIH asintomática (categoría A del CDC)	<200/mm ³	Recomendar TAR siempre
	200-350/mm ³	Recomendar TAR en la mayoría de las ocasiones**
	350-500/mm ³	Considerar TAR en determinadas ocasiones***
	>500/mm ³	Diferir el TAR en general

* Se recomienda evaluar los criterios de TAR a partir del sexto mes, cuando ya la infección es crónica. Solo se recomienda iniciar TAR durante la infección aguda cuando existan manifestaciones clínicas graves o una duración prolongada de los síntomas.

** Se debe iniciar el tratamiento con cifras de CD4 lo más próximas a 350 células/mm³. En los pacientes con linfocitos CD4 entre 300 y 350 células/mm³ se podría diferir el tratamiento si los CD4 se mantienen de manera estable en una cifra próxima a 350 y la CV plasmática del VIH es baja (<20.000 copias/ml).

*** Si la CV plasmática es mayor de 100.000 copias/ml o la proporción de CD4 es menor del 14% o el paciente tiene una cirrosis hepática, una hepatopatía crónica por VHC o una hepatitis B con indicación de tratamiento, se debe considerar iniciar el TAR.

Fuente: Control clínico y seguimiento de los pacientes VIH positivos, GESIDA, grupo de estudio de SIDA,

Secretaría del plan Nacional sobre el SIDA, diciembre del 2009: Virología del VIH. Pag: 49

(www.campusesther.com)

Según los nuevos consensos del GESIDA 2011 se recomienda iniciar terapia antirretroviral en los siguientes casos:⁸⁹

- En caso de infección sintomática (eventos B o C)
- Si la infección es asintomática el inicio del TAR se basa en el número de CD4, la carga viral plasmática o en determinadas comorbilidades o características del paciente:
 1. Si linfocitos CD4 <350 células/ μ L se recomienda terapia antirretroviral(TAR)
 2. Si los linfocitos CD4 están entre 350 y 500 células/ μ L se recomienda el TAR

Se puede diferir su inicio en determinadas situaciones, como:

- Presencia de un recuento de CD4 estable, CVP baja o poca predisposición del paciente.
- Si el número de linfocitos CD4 es mayor de 500 células/ μ L se recomienda diferir el TAR en general, Sin embargo debe ser considerado en los pacientes con comorbilidades (cirrosis hepática, hepatitis crónica por virus C, hepatitis B con indicación de tratamiento, CVP >10⁵ copias/mL, proporción de CD4 <14%, edad >55 años, riesgo cardiovascular elevado y nefropatías.
- En parejas serodiscordantes, debe valorarse cuidadosamente el inicio de TAR para disminuir la transmisión por vía heterosexual.
- A pesar de las consideraciones previas, el inicio del TAR debe valorarse siempre individualmente

Según la Guía de Atención Integral VIH/SIDA publicada en el 2010 en nuestro país se debe iniciar tratamiento antirretroviral en los siguientes casos:

Cuadro 3 Algoritmo de inicio de terapia antirretroviral en Ecuador⁷⁹

En caso de	Se recomienda
Síntomas o antecedentes de sida	Iniciar tratamiento antirretroviral
CD4 < 350 células	Iniciar tratamiento antirretroviral
CD4 > 350 Carga viral más de 100.000 copias Más de 55 años Riesgo cardiovascular elevado Coinfección con hepatitis B cuando requiera tratamiento Coinfección con hepatitis C Nefropatía asociada a VIH TB activa	Iniciar tratamiento antirretroviral*

Fuente: Adaptado de Albuin J., Afeltras J., Freuler C., et al. Recomendaciones para el seguimiento y tratamiento de la infección por HIV. Programa Nacional de VIH/SIDA/ITS 2010 *Previo análisis del Comité Técnico de cada Unidad de Atención.

Cuadro 4 SELECCIÓN DE UN REGIMEN INICIAL:⁷⁹

ESQUEMAS PARA TERAPIA INICIAL	
PREFERENCIAL	2 ITRN + 1TRNN
ALTERNATIVO	2 ITRN + IP/r

Las recomendaciones por el consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana actualizado en el 2011 son:

- Puede utilizarse la combinación de 2 AN+1 NN ó 2 AN+1 IP/r o 2 AN+IIInt como
- tratamiento de inicio.
- Una alternativa válida cuando no se pueden tomar IP o NN es combinar 3 AN

- (ZDV/3TC/ABC) o 2 AN+ MVC.

I y II fármaco nucleosidos	III fármaco no nucleosido o IP
Preferido: AZT (300 mg BID) + 3TC (150 mg BID)	Preferido: EFV 600 mg diario
Alternativas: TDF (300 mg diario) + FTC (200 mg diario) o ABC (600 mg diario) + 3TC (300 mg diario). ABC solamente en CV menor a 100000 copias, usar con precaución en pacientes con alto riesgo cardiovascular.	Alternativa: NVP (200 mg BID con inicio de 200 mg diario por 2 semanas) en mujeres con CD 4 < 250 y en varones con CD4 < 400 IP/r para mujeres embarazadas con >250 CD4 en primer trimestre o intolerancia a ambos INNTI. IP/r preferido: LPV 400 mg/RTV 100 mg BID IP/r alternativo: SQV 1.000 mg BID + RTV 100 mg BID

Fuente: Programa Nacional de VIH/SIDA/ITS, Guía atención integral de VIH/SIDA, Ecuador. Recomendaciones de inicio de la terapia antirretroviral. 2010 Págs:49-52

d. Factores de riesgo cardiovascular en población VIH positiva:

1. Factores de riesgo cardiovascular no modificables:

1.1 Diabetes y resistencia a la insulina:

Epidemiología:

La diabetes mellitus (DM) tipo II tiene una incidencia de 4,4 casos por 1000 persona-año de seguimiento en pacientes infectados por VIH en una cohorte Suiza. En el estudio D: A: D se demuestra que la incidencia de DM aumenta con la exposición acumulativa a los antirretrovirales, y se asoció significativamente con la exposición a estavudina, lamivudina, y didanosina; El porcentaje de personas que desarrollan diabetes después de varios meses de haber iniciado TARGA es del 3 al 5%.¹⁶

La prevalencia de insulinoresistencia e intolerancia a la glucosa ha sido reportada entre el 20 y 50%, valores dependientes del diseño de estudio y los métodos de medición.⁶⁹

Las complicaciones del metabolismo glucídico asociadas a la infección por el VIH son de carácter progresivo y van desde la resistencia a la insulina hasta la diabetes franca. La insulinoresistencia se manifiesta en pacientes VIH positivos como hiperinsulinemia con normoglicemia.⁵⁰

Definición:

La resistencia a la insulina se podría definir como una disminución en la respuesta fisiológica a la insulina de los tejidos diana de la hormona (hígado, músculo, adipocito). La debilidad de la respuesta obliga a las células beta a secretar una mayor cantidad de insulina para conseguir mantener los valores de glucosa dentro de la normalidad.

La resistencia a la insulina, además de incrementar por sí misma el riesgo cardiovascular se asocia en el paciente con VIH a otros factores de aterosclerosis como la hiperlipidemia y el depósito visceral de grasa.¹⁷

Los desórdenes del metabolismo de la glucosa se definen de la siguiente forma:⁴⁶

1. Diabetes mellitus (DM) presencia de síntomas clásicos: polidipsia, polifagia, poliurea, pérdida inexplicable de peso más una glicemia al azar >200 mg/dl: otros criterios pueden ser una glicemia en ayunas ≥ 126 mg/dl, o ≥ 200 mg/dl dos horas después de iniciada una prueba de tolerancia oral a la glucosa.
2. Glucosa altera en ayunas (GAA): glicemia en ayunas entre 100 y 125 mg/dl.
3. Tolerancia alterada a la glucosa (TAG): se define como una glicemia de entre 140 y 199 mg/dl dos horas después de recibir una dosis de carga de 75 gr de glucosa durante una prueba de tolerancia oral.

Existen varios factores de riesgos asociados en el desarrollo de la DM y la resistencia a la insulina que son propios de la población VIH positiva, a los que se suman factores que la población general. Se encuentran enumerados en la siguiente tabla:

Cuadro 5

Factores de riesgo asociados a desarrollo de RI y DM en población general y específicos de pacientes con infección por VIH.

<i>Población general</i>	<i>Específicos población VIH</i>
<ul style="list-style-type: none"> - Edad ≥ 45 años - Índice de masa corporal ≥ 25 kg/m² - Hª familiar en primer grado de DM - Falta de actividad física - Pertenecer a un grupo étnico con elevado riesgo de DM (afro-americanos o hispanos) - Historia de RN con peso $> 4,1$ Kg - Diabetes mellitus gestacional - Hipertensión arterial (TA $\geq 140/90$ mg/dL) - Dislipemia: <ul style="list-style-type: none"> • Colesterol-HDL ≤ 35mg/dL (0,9 mmol/L) o • Triglicéridos ≥ 250 mg/dL (2,8 mmol/L) - Diagnóstico previo de GBA o de ITG 	<ul style="list-style-type: none"> - Lipodistrofia - Fármacos antirretrovirales: <ul style="list-style-type: none"> • Inhibidores proteasa • Análogos timidínicos - Efecto directo VIH - Co-infección por virus hepatitis C - Uso de pentamidina parenteral - Hipogonadismo - Hiposecreción de adiponectinas

Fuente: GESIDA, grupo de estudio de SIDA, Secretaria del plan Nacional sobre el SIDA, diciembre del 2009 efectos adversos a corto y largo plazo de la terapia antirretroviral, pag.36.

(www.campusesther.com)

Existen fármacos claramente relacionados con alteraciones de tipo metabólico y con resistencia a la insulina, como son:

Cuadro 6 Fármacos antirretrovirales y resistencia insulínica

Fármacos	Resistencia Insulínica	Comentarios
Inhibidores proteasa		
Indinavir/r	Si	Demostrado en voluntarios sanos
Ritonavir (dosis plenas)	Si	IP con peor perfil metabólico
Lopinavir/ritonavir	Si	Observada en voluntarios sanos que reciben LPV/r. Algunos estudios no han demostrado desarrollo de RI
Nelfinavir	No	No demostrado en pacientes <i>naïve</i>
Amprenavir/Fosamprenavir	No	No se ha demostrado
Atazanavir	No	No demostrado mediante estudios utilizando <i>clamp euglucémico</i>
Atazanavir/r	No	Pocos datos sobre el efecto de ritonavir a dosis potenciadoras

Análogos nucleósidos		
Estavudina	Si	RI, toxicidad mitocondrial y lipoatrofia
Zidovudina	Si	RI, toxicidad mitocondrial y lipoatrofia
Didanosina	Si	Toxicidad mitocondrial potenciada en combinación con d4T. lipoatrofia
Lamivudina/emtricitabina	No	Escasa toxicidad mitocondrial y metabólica
Abacavir	No	Escasa toxicidad mitocondrial y metabólica
Tenofovir	No	Escasa toxicidad mitocondrial y metabólica

No nucleósidos		
Efavirenz	No	Dislipemia. Posibilidad de lipoatrofia dependiendo AN acompañantes
Nevirapina	No	Buen perfil lipídico. No relacionado con lipoatrofia

Fuente: GESIDA, grupo de estudio de SIDA, Secretaria del plan Nacional sobre el SIDA, diciembre del 2009 efectos adversos a corto y largo plazo de la terapia antirretroviral, pag.37.
(www.campusesther.com)

En el Estudio Multicéntrico de Cohorte del SIDA, la exposición acumulativa a los NRTI se asoció con la hiperinsulinemia en ayunas, mientras que los IP y NNRTI, sorprendentemente, no. De todos los medicamentos antirretrovirales, estavudina se asoció con el riesgo más alto de la hiperinsulinemia ¹⁶

1.2 Hipertensión arterial:

Epidemiología:

Un estudio sugiere que antes de la introducción del TARGA la prevalencia de HTA en VIH era similar a la población general, y fluctuaba entre un 20 a 25%.⁷⁵

Se tienen datos acerca de la prevalencia de HTA en la población VIH y en la población general, en un estudio realizado por Jericó y cols en Barcelona comparando con 710 pacientes con 802 controles se obtuvo como resultados una prevalencia de HTA de 13% en los pacientes VIH y un 13,4 % en la población general.

La HTA es un importante problema médico y de salud pública. La prevalencia de la HTA incrementa conforme avanza la edad, hasta el punto que más de la mitad de las personas entre 60 y 69 años, y aproximadamente tres cuartos de los mayores de 70 años están afectados. El incremento relacionado con la edad en la PAS (presión arterial sistólica) es el primer responsable del incremento de la incidencia y prevalencia de la HTA al aumentar la edad ⁷⁰

Es el factor de riesgo más prevalente en la población general, e incrementa el riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad vascular periférica e insuficiencia renal terminal en más de 4 veces.⁷¹

Los datos que existen en estudios acerca de la correlación HTA y VIH son contradictorios y no concluyentes; los factores de riesgo en cuanto HTA parecen ser iguales en la población general que en la población VIH positiva.

Se realizó un análisis longitudinal de una corte del DAD con 17170 pacientes donde se concluyó que los factores predictores de mayor presión arterial tanto sistólica como diastólica fueron: sexo masculino, mayor toma de medicación antihipertensiva, mayor índice de masa corporal, hipercolesterolemia, lipodistrofia clínica y una cifra alta de presión arterial alta antes del tratamiento.

La población VIH que recibe ITINAN (análogo no nucleósidos de la transcriptasa inversa), presenta un menor riesgo de desarrollar HTA, el resto de fármacos no tiene ninguna influencia sobre la presión arterial.

Hay que tomar en cuenta que no se tiene datos de estudios prospectivos longitudinales en los se haga un seguimiento si hay cambios en la presión de arterial, a través del tiempo relacionado con el TARGA. Lo que sí está claro es que, el TARGA y específicamente el consumo de inhibidores de la proteasa (IPs) y los nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (ITIAN), se relacionan con alteraciones metabólicas, pero no directas sobre la presión arterial.

Clasificación de presión arterial en adultos según el séptimo comité (JN-VII)

Cuadro 7

Clasificación de la PA en Adultos

Clasificación PA	PAS mmHg	PAD mmHg
Normal	<120	Y < 80
Prehipertensión	120-139	ó 80-89
Estadío 1	140-159	ó 90-99
Estadío 2	>160	ó > 100

Fuente: Aram V. Chobanian, George L. The National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee, Séptimo informe del comité nacional conjunto en prevención, detección, evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial, 2003;42:1206

1.3 Dislipidemia:

Epidemiología:

La prevalencia de hiperlipidemia que se ha reportado en pacientes VIH-positivos es del 66% en los pacientes que reciben inhibidores de la proteasa.⁵⁰ Mondy y cols. encontraron que la prevalencia de síndrome metabólico en pacientes VIH positivos y en la población general, es similar y se encuentra en el 25%, hay que tomar en cuenta que los niveles de colesterol HDL y glucosa son más bajos en pacientes VIH positivos que en la población general, a diferencia de los niveles de triglicéridos que son significativamente más altos.⁷³

Definición:

La mayoría de estudios han empleado las guías del US National Cholesterol Education Program III para definir la dislipidemia; Los parámetros incluyen:⁷²

1. Colesterol total >200 mg/dl
2. cLDL > 130 mg/dl
3. triglicéridos > o igual a 150 Mg/dl
4. cHDL < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres

5. Relación colesterol total/cHDL >6.5

Patogénesis en relación con el VIH:

Un mecanismo propuesto postula la inhibición, mediada por el VIH, de la salida de colesterol desde los macrófagos. La acumulación de los lípidos dentro de los macrófagos ocurre por la inhibición de su salida que esta mediada por el transportador “cassete” que es un ligador de ATP A1.⁷⁴

Los pacientes sufren disminución tanto del cHDL como del cLDL, y posterior hipertrigliceridemia antes de desarrollar SIDA. El grado de viremia puede correlacionarse con el nivel de trigliceridemia⁷⁴

2. Factores de riesgo cardiovascular modificables:

El DAD es un estudio prospectivo observacional que incluye pacientes procedentes de 11 cohortes de Europa, Australia y Estados Unidos. En la primera publicación del estudio, realizada en 2003, se observaron 126 IAM (infarto agudo de miocardio) (incidencia de 3,5 por 1.000 pacientes-año). La incidencia de IAM se incremento de acuerdo a los años de exposición al TARGA, oscilando desde 0,32 para los pacientes sin TARGA hasta 2,93 para más de 6 años de TARGA.³⁵

Se identificaron como factores predictivos de IAM el antecedente de enfermedad cardiovascular, tabaco, uso de TARGA, edad y sexo masculino.

Tomando en cuenta los datos de la cohorte del DAD, el hábito más frecuente en la población VIH positiva es el tabaquismo, seguido de la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia. En este mismo estudio se realizo un seguimiento en el que se obtuvo como resultado un aumento de los IAM relacionado con el tiempo de exposición a retrovirales.⁶⁰

Además se observó que durante los 6 primeros años de TARGA hubo un incremento del riesgo de desarrollar IAM del 26%.

Sin embargo existen estudios en los que no se correlaciona el uso de antirretrovirales con un aumento del riesgo cardiovascular sino que se presentan tanto población general y como la población VIH factores de riesgo clásicos, además de muestran que la incidencia de IAM ha descendido desde el año 2002.

d. Alteraciones metabólicas y riesgo cardiovascular relacionado con el tratamiento antirretroviral de gran actividad

Después del inicio del TARGA se observa una alteración en el perfil aterogénico (hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, descenso del colesterol HDL), alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y redistribución de grasa corporal. En un comienzo se responsabilizó únicamente al TARGA especialmente a los inhibidores de la proteasa (el más benigno es el atazanavir, y el de peor perfil es el ritonavir) de este tipo de efectos, sin embargo datos obtenidos de la cohorte MACS, manifiestan que algunos pacientes ya presentan previo al inicio del tratamiento alteraciones metabólicas, es decir no solo es producto de los fármacos, sino una condición previa.

1. Alteraciones del metabolismo lipídico:

El inicio del TARGA, sin que se tome en cuenta el esquema, generalmente se asocia a un incremento de los lípidos plasmáticos, sobre todo del colesterol total y el cLDL, lo cual contribuye a mantener e incluso a exacerbar el déficit relativo de cHDL.

Se observado en la estudios relacionados con TARGA y alteraciones metabólicas que las familias relacionadas son los IPS, ITIAN e ITIAN presentan alteración en el perfil lipídico incidiendo predominantemente sobre los triglicéridos lo cual parece ser secundario a un

aumento en la síntesis hepática de éstos y a un aumento del colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad.

El ritonavir inhibe una proteasa intracelular responsable de la degradación de la apo B, resultando en un aumento de apo B (apolipoproteína B) disponible para la unión a VLDL.

El efecto de los ITINAN podría estar relacionado con un aumento de la síntesis hepática de apo A-I y de su capacidad para secretar lipoproteínas. A diferencia de éstos, los ITIAN parecen tener un efecto indirecto relacionado con el desarrollo de toxicidad mitocondrial.

2. TARGA y su relación con resistencia a la insulina y diabetes mellitus

Los primeros estudios que se realizaron sobre la resistencia a la insulina en pacientes infectados por el VIH en tratamiento con TARGA se enfocaron en el síndrome de lipodistrofia inducido por fármacos.

Los fármacos que se han relacionado con este efecto adverso son los IPs, su posible mecanismo de acción se produce mediante la inhibición de forma rápida y específica de un transportador de insulina, llamado GLUT – 4, que permite el paso de la insulina al interior de la célula. Otro mecanismo que se ha sugerido es una disminución de la fosforilación de la glucosa por la hexocinasa e incremento de la lipólisis y de los ácidos grasos circulantes. Lo cual produce una supresión de la captación de glucosa por la insulina.

Otro mecanismo de acción asociado a la resistencia de insulina, se basa en que el TARGA produce una disregulación de la homeostasis del FNT, lo cual se asociaba a un incremento de marcadores aterogénicos en sangre periférica.¹⁷

3. TARGA y lipodistrofia

La lipodistrofia se relaciona con trastornos del tejido adiposo que se caracteriza por una pérdida selectiva de tejido graso en diferentes zonas del cuerpo. Esta lipodistrofia se puede presentar en varias formas clínicas como se muestra en la siguiente tabla:

Cuadro 8

Formas clínicas de presentación de la lipodistrofia	
Acumulación de grasa corporal o lipohipertrofia	
Obesidad abdominal	
Aumento del perímetro torácico	
Hipertrofia mamaria	
Región cérvico-dorsal:	
- aumento de la grasa lateral del cuello	
-acúmulo de grasa dorsal del cuello	
Lipomas localizados o generalizados	
Pérdida de grasa o lipoatrofia	
Cara	
Nalgas	
Extremidades	
Formas mixtas	
<i>Distintas localizaciones simultáneamente y con distinta gravedad</i>	

Fuente: GESIDA, grupo de estudio de SIDA, Secretaria del plan Nacional sobre el SIDA, diciembre del 200efectos adversos a corto y largo plazo de la terapia antirretroviral, pag.29. (www.campusesther.com)

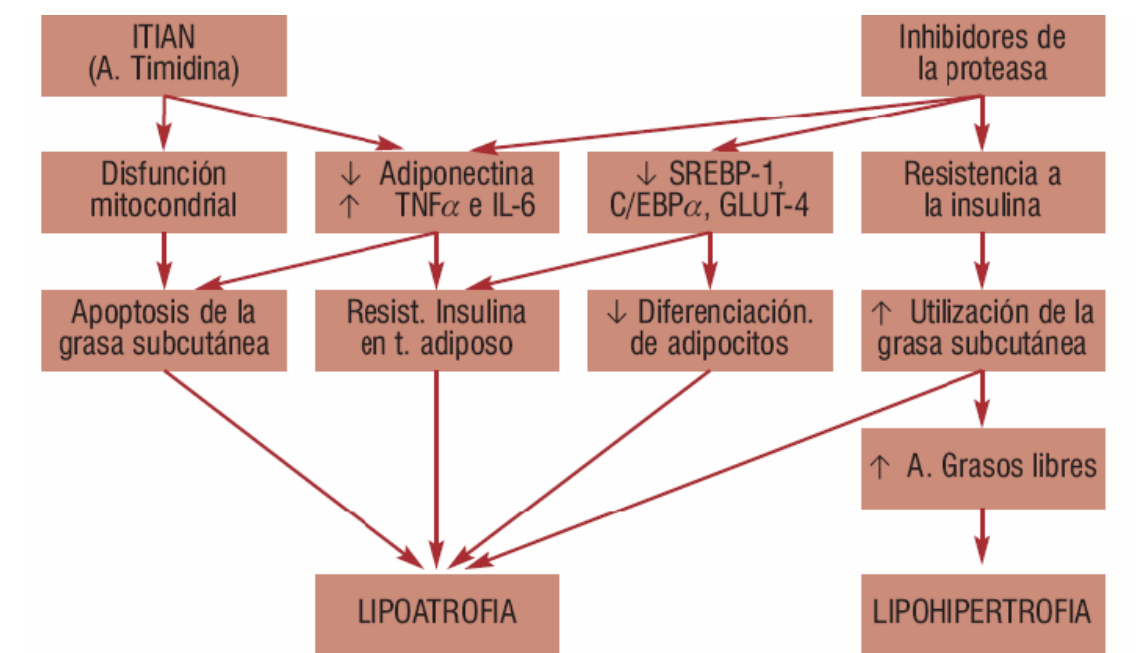
En pacientes infectados por el VIH positivos que reciben TARGA, esta pérdida de la grasa corporal es más evidente en la cara y las extremidades. El tiempo de aparición es progresivo, sin producir alteraciones en el estado general ni sintomatología.³⁴ Su etiología se relaciona con el TARGA por múltiples mecanismo de acción por cada uno de los antirretrovirales, lo que más se relacionan son los IPs y los ITIAN (derivados de la timidina).

Los ITIAN particularmente d4T, produce lipoatrofia de tipo periférico. Los ITIAN afectan a la polimerasa gamma y producen una depleción del ADN mitocondrial, este efecto se muestra en

adipocitos de pacientes infectados por el VIH en tratamiento con d4T, en el que la depleción de ADN mitocondrial era dependiente de la duración del tratamiento con dicho fármaco

En el siguiente cuadro se resumen la etiopatogenia de la lipodistrofia.

Cuadro 9 Resumen de la etiopatogenia de la distrofia



Fuente: GESIDA, grupo de estudio de SIDA, Secretaria del plan Nacional sobre el SIDA, diciembre del 2000 efectos adversos a corto y largo plazo de la terapia antirretroviral, pag.29. (www.campusesther.com)

4. TARGA y su relación con el Síndrome metabólico

La presencia de síndrome metabólico bien se define por la existencia de 3 o más de los siguientes parámetros, según el National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP ATP III) y son:

1. circunferencia de la cintura > 102 cm en los varones o > 88 cm en las mujeres

2. hipertrigliceridemia (valores plasmáticos de triglicéridos > 150 mg/dl)
3. hipocolesterolemia-HDL (valores plasmáticos de cHDL < 40 mg/dl en los varones o < 50 mg/dl en las mujeres)
4. HTA (cifras de PA sistólica \geq 130 mmHg y/o de PA diastólica \geq 85 mmHg)
5. hiperglucemia (valores plasmáticos de glucosa en ayunas \geq 110 mg/dl).

Su relación con el riesgo de desarrollo de episodios cardiovasculares ha sido demostrada en un sinnúmero de estudios.

La prevalencia de síndrome metabólico en la población infectada por el VIH en tratamiento antirretroviral oscila entre el 14 y el 25% ⁴⁰. Dos estudios han puesto de manifiesto la incidencia de síndrome metabólico tras la iniciación de TARGA. En el primero de ellos, la prevalencia de síndrome metabólico aumento del 16 al 25% a las 48 semanas del inicios del tratamiento, con una incidencia de 14/100 pacientes-año¹⁷. En el segundo, la prevalencia fue del 9%, con una tasa de incidencia de 12/100 pacientes-año.⁴¹

Otro estudio encontró que la incidencia del síndrome metabólico fue del 14% en adultos infectados con VIH, y se asoció con niveles elevados de proteína C reactiva y la leptina (CRP), y la disminución de los niveles de adiponectina¹⁷

En el estudio INITIO se tomo los pacientes que recibían tratamiento con NNRTI o PI basados con 881 pacientes en el estudio, de los cuales 234 es decir 12 de cada 100 pacientes por año desarrollaron síndrome metabólico de acuerdo con los criterios del NCEP-III durante los 3 años de seguimiento. Se calculo para los pacientes que presentaron síndrome metabólico el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y fue de 2,73, y la razón de riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2 fue 4,89.

5. Otros factores de riesgo cardiovascular y su relación con el tratamiento antirretroviral de gran actividad

Al ser el VIH una enfermedad de tipo crónico-inflamatoria, es de utilidad la medición de inflamatorios como PCR, reactante de fase aguda, los cuales están elevados en los pacientes infectados por el VIH y asociados con una mayor progresión a SIDA. Las citocinas proinflamatorias, TNF- α e interferón gamma están elevados en pacientes coinfectados por el VIH-virus de la hepatitis C y se ha objetivado que un incremento de los valores séricos del receptor del TNF- α se correlaciona con una resistencia a la insulina severa en pacientes infectados por el VIH con lipodistrofia.

La IL-6 y el dímero D aumentan de manera significativa tras la suspensión del TARGA y se asocian a un mayor riesgo cardiovascular. Sin embargo, la correlación de estos marcadores proinflamatorios y el aumento del riesgo cardiovascular en pacientes infectados por el VIH.

5.1 Disfunción endotelial:

La disfunción endotelial es una de las primeras fases del proceso de aterogénesis y representa la incapacidad del endotelio vascular de secretar óxido nítrico frente a determinados estímulos, como la hiperemia reactiva tras la isquemia arterial en el brazo.

En cuanto a la relación de disfunción endotelial con el TARGA se han realizado varios estudios. Entre ellos un estudio prospectivo que incluyó a 50 pacientes infectados por el VIH en tratamiento estable con IP y que fueron aleatorizados a continuar con su régimen basado en IP o a cambiarlo por ATV/r, (atazanavir/ritonavir) seguidos durante 24 semanas, que el tratamiento con ATV/r no indujo ninguna modificación significativa de la función endotelial.¹⁷

En estudios in vitro se ha demostrado que RTV es capaz de inducir disfunción endotelial y que los voluntarios sanos desarrollan disfunción endotelial tras recibir 4 semanas de tratamiento con IDV (indinavir), independientemente de su efecto sobre la sensibilidad a la insulina.

Con relación a los ITIAN, se realizó en un estudio con 64 pacientes infectados por el VIH en tratamiento con TARGA estable, que incluía ABC (abacavir) en la mitad de ellos, un deterioro de la función endotelial que se asoció de manera independiente con el tratamiento con ABC¹⁷.

Entonces podemos concluir que los fármacos más relacionados con la disfunción endotelial según demuestran los estudios son los IPs y los ITIAN. Conocer esto es de interés ya que la disfunción endotelial es un factor que nos muestra riesgo cardiovascular de una forma precoz y en fases subclínicas.

5.2 Arteriosclerosis carotídea:

Se ha detectado tanto un engrosamiento de la capa íntima de la carótida como un incremento en el número de placas de ateroma en pacientes con infección VIH sin enfermedad cerebrovascular, lo que sugiere la existencia de un proceso de aterogénesis acelerada.

Se ha postulado que los IP podrían estar asociados con presencia de placas de ateroma en la carótida. En un estudio realizado recientemente en pacientes infectados por el VIH, con y sin síndrome metabólico, en los que se ha evaluado la frecuencia e intensidad de arteriosclerosis carotídea y coronaria, se constató una mayor prevalencia de aterosclerosis en los que presentaban síndrome metabólico que en los que no, aunque sugiere que la carótida común es más apropiada para determinar la existencia de aterosclerosis subclínica mediante ultrasonografía en los pacientes con VIH que la carótida interna.⁴²

5.3 Isquemia silente y calcificación de arterias coronarias

En pacientes VIH que se encuentran con TARGA se ha visto una mayor prevalencia de isquemia silente, que puede alcanzar hasta al 11% de los pacientes en relación con la edad, la presencia de obesidad de predominio abdominal y los valores de colesterol.

Los datos de calcificación coronaria en pacientes infectados por el VIH aún son muy escasos. Recientemente, se ha objetivado que en pacientes infectados por el VIH con síndrome metabólico la existencia de un *score* detectable de índice de calcio fue más frecuente que en los pacientes sin síndrome metabólico.¹⁷

En un estudio en el que se incluyeron 297 pacientes en tratamiento con TARGA se observó que éstos presentaban índices de calcio similares a los de los sujetos control, detectándose una relación con los factores de riesgo cardiovasculares clásicos, como la edad o el tabaco.

Los estudios acerca de índices de calcio son contradictorios y controversiales motivo por el cual se necesita mayor investigación.

6. Relación de los IPs con el riesgo cardiovascular:

Los IPs han sido los fármacos más relacionados con las alteraciones metabólicas. Sin embargo hay que tomar en cuenta que a pesar de que los IPs constituyen una familia de antirretrovirales si existe diferencias en el perfil de cada fármaco.

El estudio BMS-034 es un ensayo clínico doble ciego, en que se analizaron varios fármacos de la familia de los IPs y su perfil metabólico; Se comparó la eficacia de ATV no potenciado con ritonavir frente a EFV (Efavirenz), ambos en asociación con zidovudina más lamivudina, como terapia de inicio. Se demostró que el perfil metabólico de ATV era muy favorable, teniendo en cuenta como parámetro la medición de colesterol total, LDL y triglicéridos; Los cuales con ATV

disminuyeron o mantuvieron a diferencia del EFV con los cuales los valores aumentaron de manera significativa.

El estudio ALERT en el que se comparó la eficacia y seguridad de se comparó ATV/r con FPV potenciado con ritonavir (FPV/r), además tenofovir/emtricitabina. Se realizaron mediciones del perfil lipídico después de 48 semanas y se obtuvo como resultado un aumento de los triglicéridos y colesterol en las terapias 'potenciadas con ritonavir.³⁶

En el estudio Klean, que comparó la eficacia y seguridad de FPV/r y lopinavir/ritonavir (LPV/r), se comprobó que ambos fármacos provocaban un incremento comparable de las concentraciones lipídicas.³⁷

En el estudio Castle, que comparó la eficacia y seguridad de ATV/r y LPV/r, se observó un incremento significativo del colesterol total y triglicéridos en la asociación LPV/r³⁸

Se puede concluir en toda esta serie de estudios que cuando se administra antirretrovirales asociados con ritonavir, se producen una importante dislipidemia, además la asociación LPV/r se produjo una dislipidemia marcada con importante elevación del colesterol total y de los triglicéridos. Estos datos concuerdan también con los resultados obtenidos en el estudio D:A:D en el que asociación de LPV/r y riesgo de IAM persistía incluso después de ajustar por la presencia de dislipidemia, HTA, diabetes mellitus, lipodistrofia y valor de glucosa.

Ahora ,si tomamos en cuenta de una forma global los estudios que se han realizado sobre IPs en relación con riesgo cardiovascular, se analizan en otros estudios como el realizado en el French Hospital Database on HIV se observó una relación entre el tiempo de exposición a IP y la incidencia de IAM en 34.976 pacientes infectados por el VIH. En este estudio, 60 pacientes, de los que 49 recibían IP, presentaron IAM.¹⁷

6.1 Patogénesis de los Ips:

Existen varios mecanismos fisiopatológicos propuesto para explicar el papel de los Ips, que se fundamenta en la alta afinidad de estos fármacos por el sitio catalítico de la aspartil proteasa del VIH-1, la cual tiene un 60% de homología con la secuencia del domino del receptor ligador de lípidos LDL (LPR) y la región C-terminal de la proteína celular ligadora de ácido retinoico (AR) tipo 1 (CRABP-1) ⁴⁶

La CRABP-1 facilita la unión de AR a sus receptores nucleares, permitiendo así la conversión de 9-cis-AR, el cual es el ligando del receptor retinoico X (RXR), un factor de transcripción que presenta tres isoformas: RXR-alfa, RXR-beta y la RXR-gamma. ⁴⁷

La heterodimerización de RXR-alfa con el receptor activado por proliferador de peroxisoma gamma (PPAR), aumenta la afinidad con que el 9.cis_AR se liga al RXR. Es decir el complejo actúa como un activador y regular transcripcional que se liga a elementos de respuesta hormonal (PPRE y PXRE), que a su vez permite la expresión de genes diana, que son los coordinadores de la diferenciación de adipocitos ⁴⁷.

En conclusión este complejo molecular regula, activa y amplifica la transcripción de genes que impiden la apoptosis de los adipocitos, y en contraparte incrementan su proceso de diferenciación.

El PPAR- gamma se expresa generalmente en los adipocitos periféricos ⁵⁰, es comprensible que la inhibición de CRABP-1 inducida por los IPs provoque apoptosis y afectación de la diferenciación de los adipocitos periféricos, sin tener mayor efecto en los adipocitos de otras ubicaciones como los viscerales e intraabdominales.

El riesgo relativo (RR) para IAM de la exposición a IP fue de 2,56 y se estimó que la incidencia de IAM en pacientes que recibieron IP durante más de 30 meses fue 2,9 veces superior rango: 1,5-5,0 a la de la población general francesa.

Un estudio retrospectivo prospectivo, que se realizó en Los Ángeles en los años 1990 y 2000 se analizó la relación entre IP y ECV. Se obtuvieron 80 casos de ECV en 5.667 pacientes infectados por el VIH. El análisis de los resultados demostró que el uso de IP se asoció con la incidencia de ECV ¹⁷

Las cohortes estadounidenses WIHS y MACS formada que incluyen a individuos con infección por el VIH y a otros sin infección por el VIH pero expuestos a ésta, evaluaron el riesgo de los pacientes con infección por el VIH de desarrollar cardiopatía isquémica (CI) a 10 años y se analizaron los factores asociados. Se analizaron 2.386 personas infectadas por el VIH (1.455 mujeres y 931 varones) y 1.675 no infectadas (576 mujeres y 1.099 varones). Los pacientes fueron estratificados según su edad (≥ 40 frente a ≤ 40 años) para el cálculo del riesgo de CI. El estudio concluyó en que hay un mayor riesgo en los varones infectados que en los no infectados por el VIH, además que la enfermedad avanzada por el VIH constituye un factor favorecedor de CI y que la inclusión de IP en el TARGA se asocia con un mayor riesgo de CI, el cual es el doble del que presentan los pacientes *naïve* y un 35% mayor del de los pacientes tratados con regímenes sin IP. Sin embargo se dice que el riesgo que aportan los IP fue considerablemente menor que el de algunos factores “clásicos”, como el tabaquismo, la dislipidemia y la diabetes.¹⁷

Si se toma en cuenta la gran mayoría de estudios que se han realizado para investigar la relación entre los IPs y sus alteraciones metabólicas, es claro que existe un riesgo cardiovascular incrementado como resultado de los cambios en el perfil lipídico como hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. Es cierto que hay que tomar en cuenta el perfil de

cada uno de los IPs ya que tienen diferencias entre ellos, sin embargo si se potencian con ritonavir, todos van a producir dislipidemia.

Por último hay que tomar en cuenta que la asociación que produce un peor perfil metabólico es lopinavir/ritonavir, y hay que tomar mayor atención en los pacientes que se encuentran con este esquema, y que otros factores de riesgo cardiovascular presentan, para un adecuado manejo.

7. Relación de los ITINN con el riesgo cardiovascular:

En múltiples estudios ha sido demostrado que Los ITINN provocan dislipidemia en pacientes infectados por el VIH. Sin embargo, los datos procedentes de ensayos clínicos de los fármacos que integran la clase de los ITINN presentan diferentes perfiles metabólicos

El estudio DAD en su último análisis exploró la asociación de NVP (nevirapina) y EFV con el riesgo de presentar un IAM. La exposición acumulada a NVP y EFV no se asoció de forma significativa con un mayor riesgo de IAM.

En el estudio 2NN, que comparó la eficacia y seguridad de EFV y NVP, solos o combinados en asociación con d4T y 3TC en terapia de inicio, el uso de NVP se asoció con un menor incremento de triglicéridos y un mayor incremento de cHDL que EFV.¹⁷

7.1 Patogénesis de los INTIs:

Los INTIs actúan inhibiendo la replicación del VIH debido a su alta afinidad por la enzima transcriptasa inversa, que es una ADN polimerasa viral; Pero hay que tomar en cuenta que también se pueden ligar a ADN polimerasas humanas como la ADN polimerasa –Beta, que es la encargada de reparar el ADN nuclear y a la ADN mitocondrial responsable de la replicación de ADN mitocondrial (ADNmt). Esta polimerasa codifica genes de varias enzimas que integran la

cadena de transporte de electrones de la fosforilación oxidativa respiratoria, por lo cual ocasiona que haya una menor producción de ATP y de oxígeno, produciendo daño en la estructura de las proteínas, lípidos y el ADNmt. Dando por resultado la activación de la cascada de daño oxidativo y peroxidación lipídica.⁴⁸ Además la acetil-Co A ya no puede ingresar al ciclo de Krebs, y será metabolizada a cuerpos cetónicos, mientras que el lactato y los triglicéridos se acumularán.⁴⁹

Por consiguiente los INTIs provocan una acumulación de piruvato y posteriormente acidosis láctica ocasionando así la muerte adipocitaria, que clínicamente se expresa como cambios lipodistróficos en el paciente.⁴⁸

8. Relación de los ITIAN con el riesgo cardiovascular:

En el estudio DAD se incluyeron 7 ITIAN: zidovudina, estavudina, didanosina, zalcitabina, lamivudina, ABC y tenofovir. Cuando se analizó la exposición reciente a ITIAN y el riesgo de IAM, tanto ABC como ddl se asociaron con un incremento significativo del riesgo de presentar un IAM, estos datos se asocian con otros estudios como el SMART, EMEA y STEAL.

Se piensa que el mecanismo de acción por el cual el ABC incrementa es el riesgo cardiovascular es porque este fármaco produce daño de endotelio vascular e hiperagregabilidad plaquetaria, lo cuales son mecanismo precursores de de la aterogénesis.³⁹

f. Estratificación del riesgo cardiovascular aterosclerótico:

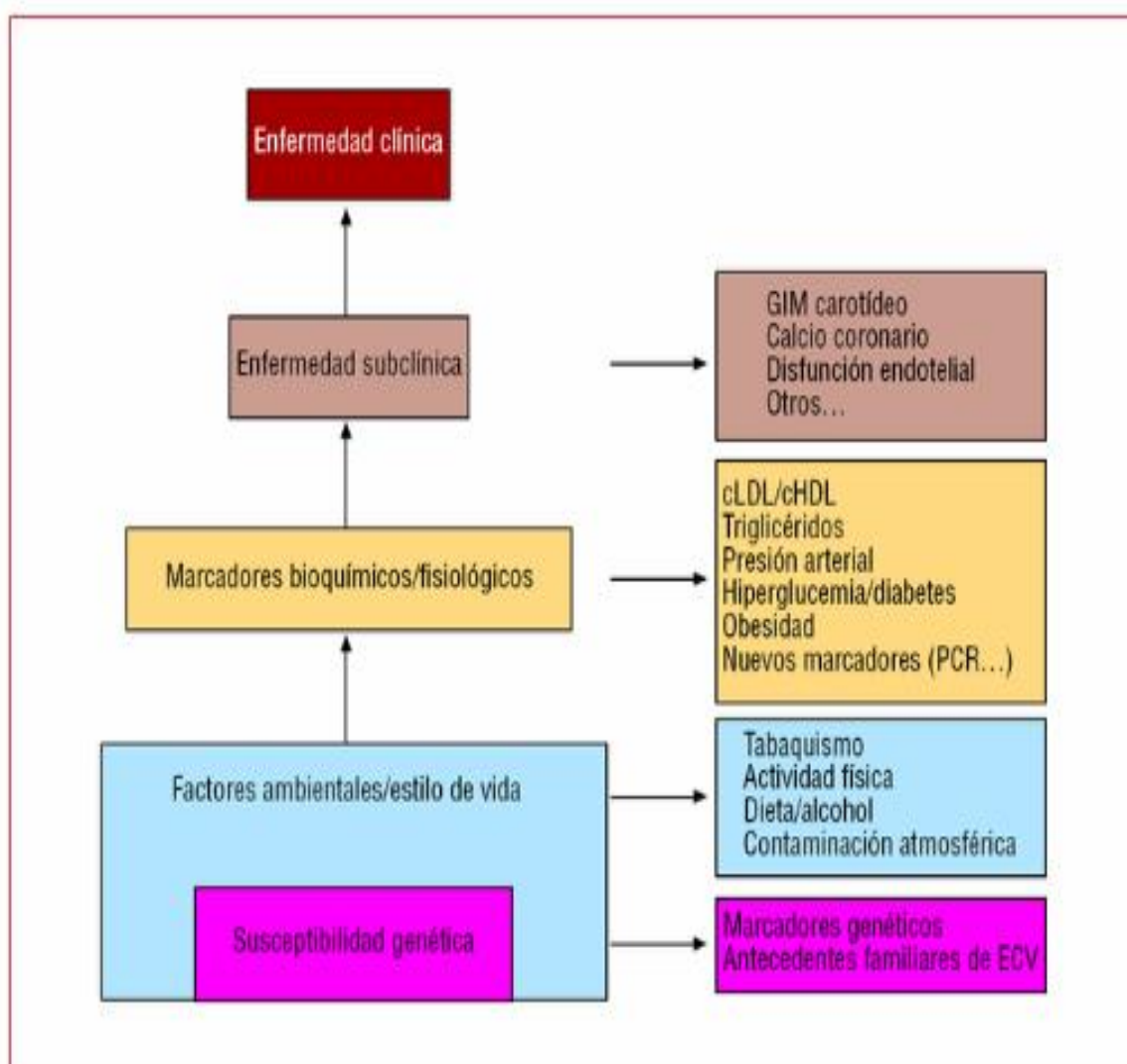
Los factores de riesgo ateroscleróticos clásicos, confieren un riesgo sustancial, en especial cuando coexisten con otros.

Los factores de riesgo c

ardiovascular pueden clasificarse de diferentes formas. En la siguiente figura se describe la relación de la evolución natural de las enfermedades cardiovasculares con el estilo de vida y determinadas características bioquímicas/fisiológicas que se consideran factores de riesgo de esas enfermedades, incluyendo los marcadores subclínicos de la enfermedad.⁶⁶

Figura 4 Factores de riesgo cardiovascular en relación marcadores bioquímicos –fisiológicos, factores ambientales y estilos de vida

Factores de riesgo cardiovascular en relación marcadores bioquímicos –fisiológicos, factores ambientales y estilos de vida



Fuente: Christopher J O'Donnel^a y Roberto Elosua, Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study, Rev Esp Cardiol. 2008;61:299-310. - Vol.61 Núm 03

Los factores de riesgo cardiovascular clásicos se enumeran a continuación:

Cuadro 10. Factores de riesgo cardiovascular clásicos

No modificables	Modificables
<ul style="list-style-type: none">• Edad• Sexo• Antecedente familiar de ECV	<ul style="list-style-type: none">• Diabetes• HTA• Obesidad• Tabaquismo• Dislipidemia• Sedentarismo

Fuente: Cevallos J; 2011

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

Estratificar el riesgo cardiovascular identifica a los individuos con mayor riesgo de enfermar, siendo los objetivos de la Estratificación del Riesgo Cardiovascular:¹⁸

- 1) estimar el pronóstico individual del paciente.
- 2) adecuar a dicho pronóstico el tipo y la intensidad del tratamiento a realizar.
- 3) optimizar la eficiencia de las estrategias de prevención.

Los estudios epidemiológicos han demostrado que más del 60% de la población tiene más de dos factores de riesgo (FR). La coexistencia de FR confiere a el individuo un riesgo mayor, que el que, se presume por la sumatoria aritmética de los mismos. Ello genera la necesidad de estratificar riesgo CV global.

1. Herramientas para estratificar riesgo global

1.1 Métodos Cuantitativos:

Calcula para cada paciente lo que se denomina riesgo cardiovascular absoluto (RCA)

Las tablas de RCA se originan con los datos de grandes estudios epidemiológicos prospectivos evaluando el riesgo de presentar un evento CV que confieren los diferentes FR. El RCA calcula la probabilidad de tener un evento cardiovascular en un período de tiempo en base a la integración de FR clásicos que presente una persona. Es útil para identificar a gran número de personas en riesgo, en la población general.

En nuestro medio se utilizan principalmente los sistemas de valoración derivados de 3 estudios importantes. El primero de ellos, es el estudio Framingham del que derivan múltiples ecuaciones y algoritmos para valorar fundamentalmente el riesgo coronario a 10 años. El segundo sistema es el derivado del proyecto SCORE obtenido de la unión de datos procedentes de 15 estudios de diversa naturaleza realizados en 12 regiones europeas y valora el riesgo fatal cardiovascular a 10 años. El tercer sistema deriva del estudio PROCAM realizado en la población alemana de Münster y calcula el riesgo coronario a 10 años¹²

En este estudio al aplicarse la ecuación de Framingham para el cálculo de riesgo cardiovascular en pacientes VIH positivo, es la que se detallará a continuación.

1.1.1 Ecuación de riesgo cardiovascular absoluto de Framingham: es una ecuación de morbimortalidad cardiovascular (eventos cardiovasculares fatales y no fatales) a 10 años. La escala de Framingham no fue desarrollada para pacientes VIH positivos que reciben TARGA,

sino para la población general; Sin embargo por falta de herramientas específicas para esta valoración es la más utilizada en todas las poblaciones.

En este estudio se utilizó la escala recalibrada de Framingham, creada por Anderson con fines estadísticos ya que facilita la comparación de predicciones. La diferencia de esta escala con la clásica de Framingham es que esta escala nos permite predecir el riesgo cardiovascular absoluto en 5 y 10 años; y su aplicación nos da un rango etario más amplio (desde 20 años hasta los 74 años), lo cual es beneficioso para este estudio ya que hay un gran porcentaje de población VIH joven.

La equivalencia de estratificación de esta escala es la misma que la clásica.²⁶

Cuadro 11. Equivalencia estratificación de riesgo por Framingham en 5 y 10 años:

Riesgo alto	Riesgo medio	Riesgo alto
< 10%	10 -19%	> o = a 20%

Fuente: Cevallos J; 2011

La interpretación de la equivalencia de estratificación de riesgo cardiovascular obtenida a través de la escala de Framingham según la OMS, y su recomendaciones de acuerdo al resultado se resume en el cuadro a continuación.

Cuadro 12 Interpretación de la estratificación de riesgo cardiovascular y recomendaciones de acuerdo al resultado.⁸⁶

Riesgo < 10%	Los individuos de esta categoría tienen un riesgo bajo. Un bajo riesgo no significa "ausencia de riesgo". Se sugiere un manejo discreto centrado en cambios del modo de vida ^b .
Riesgo 10%-< 20%	Los individuos de esta categoría tienen un riesgo moderado de sufrir episodios cardiovasculares, mortales o no. Monitorización del perfil de riesgo cada 6-12 meses.
Riesgo 20%-< 30%	Los individuos de esta categoría tienen un riesgo alto de sufrir episodios cardiovasculares, mortales o no. Monitorización del perfil de riesgo cada 3-6 meses.
Riesgo ≥ 30%	Los individuos de esta categoría tienen un riesgo muy alto de sufrir episodios cardiovasculares, mortales o no.

Fuente: Organización Mundial de la Salud (OMS) Prevención de las enfermedades cardiovasculares. Ginebra, 2008. pag18.

1.1.2. DAD risk equation :

Esta es una ecuación creada en base a datos epidemiológicos del estudio DAD, publicada por la Sociedad Europea de Cardiología en Octubre del 2010, que permite obtener un valor absoluto de riesgo cardiovascular en 5 años, en pacientes VIH positivos que se encuentran recibiendo TARGA.

Esta escala toma en cuenta las variables clásicas de riesgo cardiovascular, pero adicional a estas se valora el número de años de consumo de indinavir y lopinavir, si se encuentra actualmente consumiendo indinavir, lopinavir/ritonavir y abacavir. Si ha sido fumador o fuma actualmente; es decir toma en cuenta parámetros específicos para la población VIH positiva, lo cual le confiere una notable diferencia con las escalas clásicas utilizadas anteriormente.

Cuadro 13. Equivalencia estratificación de riesgo por la ecuación del estudio D:AD en 5 años:²⁶

Bajo	Moderado	Alto	Muy alto
< 1%	1 – 5%	5-10 %	> 10%

Fuente: Cevallos J; 2011

Las ecuación del DAD, al ser comparada con la de Framingham, resultó mejor calibrada, mientras que la ecuación de Framingham recalibrada tiende a sobreestimar el riesgo eventos cardiovasculares sobre todo la cardiopatía isquémica en los pacientes VIH positivos y tiende a subestimar este riesgo, en poblaciones específicas como mujeres, ex fumadores y diabéticos²⁶.

2. Otras escalas de riesgo cardiovascular aplicadas en pacientes VIH positivos:

Los estudios publicados que comparan las diferentes tablas de riesgo cardiovascular que se han aplicado en pacientes VIH positivos para conocer los cambios que supone utilizar una tabla u otra en la clasificación del riesgo han puesto de manifiesto que la utilización de la tabla SCORE en comparación con la tabla de Framingham, esta última sobreestima el riesgo en pacientes masculino, con edad inferior a los 60 años, con niveles de colesterol medios o altos y fumadores. En cambio la tabla SCORE clasifica de alto riesgo a pacientes mayores de 60 años⁸¹

En un estudio de corte transversal realizado en España con 760 pacientes VIH positivos de la Unidad de Enfermedades Infecciosas, se comparo la estratificación del riesgo cardiovascular en función de las escalas de Framingham, PROCAM (proyectado Cardiovascular Münster) y SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation ;La prevalencia de pacientes con riesgo cardiovascular bajo, moderado y alto fue de 76,6%, 15,1% y 8,3% con Framingham, 90,1%, 4,9% y 5% con la

ecuación PROCAM y 88,6%, 3%; y el 8,4% en SCORE, respectivamente. La concordancia entre estas tres funciones de riesgo fue significativa. Como conclusiones de este estudio se obtuvo que la ecuación de Framingham sobreestima el riesgo cardiovascular en pacientes varones con riesgo cardiovascular moderado en comparación con PROCAM y SCORE.¹⁴

En una cohorte prospectiva de 205 pacientes infectados por el VIH que recibían TARGA se comparó dos sistemas de evaluación cardiovascular: Framingham y las tablas adaptadas REGICOR. El riesgo cardiovascular a 10 años fue del 12,9% con Framingham y 2,0% con las tablas REGICOR. La diferencia entre ambos métodos fue significativa, se concluyó que la escala de Framingham sobrestima el riesgo cardiovascular.⁸²

En un estudio transversal en 8.942 sujetos se valoró la concordancia en la clasificación de riesgo alto entre las escalas SCORE (para países de bajo riesgo) y Framingham-REGICOR (umbral de riesgo alto, 10%) mediante el índice kappa y un análisis multivariable por regresión logística binaria para identificar las variables relacionadas. REGICOR clasificó como alto riesgo al 6,7% y SCORE al 12,5%. La concordancia más elevada fue entre SCORE y REGICOR con umbral de alto riesgo del 8%. Luego del análisis multivariable, se obtuvieron como conclusiones que Framingham-REGICOR, respecto a SCORE, puede infraestimar el riesgo en diabéticos o hipertensos, en especial si son mujeres de menos edad (adultos jóvenes), mientras que SCORE, respecto a Framingham-REGICOR, puede infraestimarlos en varones no diabéticos, fumadores o con cHDL bajo.³¹

En el estudio DAD con más de 30.000 pacientes en seguimiento, la aplicación de la escala de Framingham, permitió predecir los episodios cardiovasculares en los pacientes infectados por el VIH, sin embargo, se concluyó que esta escala tiende a subestimar el riesgo cardiovascular en pacientes con tratamiento antirretroviral y, por el contrario, podría sobreestimarlos en los que no lo están recibiendo.⁸⁰

CAPÍTULO VI

METODOLOGÍA

a. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN Y OBJETIVOS

1.1 Problemas de investigación

- ¿Cuál es la correlación de la escala de riesgo CVD del estudio DAD con la escala de riesgo cardiovascular recalibrada de Framingham en pacientes VIH positivos quienes reciben Terapia antirretroviral, que acuden a la Clínica de VIH/SIDA del Servicio de Medicina Interna del Hospital Enrique Garcés en el periodo de mayo del 2011- Septiembre del 2011?
- ¿Cuál es el factor de riesgo cardiovascular más prevalente en la población VIH positiva que acude a la Clínica de VIH/SIDA del Servicio de Medicina Interna del Hospital Enrique Garcés en el periodo de mayo del 2011- Septiembre del 2011.

1.2 Objetivos :

1. Determinar los factores de riesgo cardiovascular más prevalentes en la población VIH y si estos coinciden con los de la población no VIH.
2. Correlacionar la escala del estudio DAD y de Framingham, en los pacientes VIH positivos que se encuentran en TARGA en la clínica de VIH/SIDA del Servicio de Medicina Interna del Hospital Enrique Garcés.

3. Establecer el riesgo cardiovascular en los pacientes VIH positivos en la clínica de VIH/SIDA del Servicio de Medicina Interna del Hospital Enrique Garcés, usando de forma comparativa las escalas de Framingham y la ecuación del estudio DAD.

b. Hipótesis

- La escala de Framingham reajustada sobrestima el riesgo cardiovascular en pacientes VIH positivos, ya que no está diseñada para esta población específica, y no cuenta con parámetros propios del VIH, como son carga viral, conteo de células CD4 y la TARV que toman los pacientes.

c. MÉTODOS

1. Criterios de inclusión y exclusión

Cuadro 14. Criterios de inclusión y exclusión empleados para los pacientes del estudio

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Edad : Todos los pacientes con la edad de 20 a 74 años que asistan a la Clínica de VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés.	Edad: Pacientes menores de 20 años o mayores de 74 años que asistan a la Clínica de VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés.
Sexo: Hombres y mujeres	Embarazo: No se incluyen a las pacientes que se encuentren en cualquier estadio de embarazo.

<p>Diagnóstico:</p> <p>Se incluyen a todos los pacientes con diagnóstico de infección por VIH confirmado por Western Blot.</p>	<p>Insuficiencia hepática:</p> <p>Se excluye a todos los pacientes que presenten diagnóstico previo de insuficiencia hepática independientemente de la etiología</p>
<p>Terapia:</p> <p>Se incluirá a los individuos que reciban cualquier esquema aprobado al momento por el Ministerio de Salud Pública del Ecuador, sin importar el tiempo de tratamiento antirretroviral.</p>	<p>Terapia:</p> <p>Se excluirá a todos los pacientes no se encuentran recibiendo terapia antirretroviral o que nunca hayan recibido la misma.</p>
<p>Tiempo de diagnóstico:</p> <p>Se incluirá a todos los pacientes con diagnóstico confirmado de infección por VIH, sin importar el tiempo transcurrido.</p>	

Fuente: Cevallos J, 2011.

2. Operacionalización de variables de estudio

Cuadro 15. Definición de variables empleadas en la investigación

VARIABLE	DEFINICIÓN
Riesgo cardiovascular en 5 años	Riesgo cardiovascular leve < 10 %
Escala calibrada de Framingham	Riesgo cardiovascular moderado 10-20% Riesgo cardiovascular alto >20%
Ecuación del DAD	riesgo bajo <1% riesgo moderado 1–5%

	Riesgo alto 5–10% Riesgo muy alto >10%
TARGA	Antecedentes de consumo de indinavir o ritonavir (número de años) y si actualmente consume indinavir, ritonavir o abacavir.
Consumo de cigarrillos	Número de años que ha consumido cigarrillo; y si al momento consume cigarrillos.
Presión sistólica	<ul style="list-style-type: none"> • Según los criterios del JNVII: • PAS: • Normal: <120 • Pre-hipertensión: 120-139 • Estadio 1: 140-159 • Estadio 2: >160
Dislipidemia	<p>Hipertrigliceridemia: Colesterol total > 200 mg/dl o/y</p> <p>cHDL < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres</p>
Diabetes Mellitus	<ul style="list-style-type: none"> • Si el paciente presenta un diagnóstico de Diabetes mellitus tipo 2 de acuerdo a los siguientes criterios: • Presencia de síntomas clásicos: polidipsia, polifagia, poliurea, pérdida inexplicable de peso más una glicemia al azar >200 mg/dl • Glicemia en ayunas > o= 126 mg/dl, o > o =200 mg/dl dos horas después de iniciada una prueba de tolerancia oral a la glucosa.

Criterios de HVI en EKG	<ul style="list-style-type: none"> • Criterios de Sokolov: S en V1 + R en V5 ó V6 > 35 mm. • Criterios de Cornell (Hombre): R en aVL + S en V3 > 28 mm. Criterios de Cornell (Mujer): R en aVL + S en V3 > 20 mm.
Antecedentes familiares de ECV	Pacientes con familiares de primer y segundo que hayan presentado enfermedad cerebro vascular.

Fuente: Cevallos J, 2011.

Cuadro 16. Definición y categorización de variables empleadas en el estudio

Variable general	Variable específica	Categoría/escala	Indicador
Variable principal			
Riesgo cardiovascular en 5 años	Escala calibrada de Framingham	Riesgo cardiovascular leve < 10 % Riesgo cardiovascular moderado 10-20% Riesgo cardiovascular alto >20%	Proporción Proporción Proporción
	Ecuación estudio DAD	riesgo bajo <1% riesgo moderado 1–5% Riesgo alto 5–10% Riesgo muy alto >10%	Proporción Proporción Proporción Proporción
Variables secundarias			

Sexo	Género	Masculino Femenino	Proporción Proporción
Edad	Edad	Años	Mediana, Moda, Media
Diabetes	Diabetes diagnosticada	SI NO	Proporción
Hipertrofia ventricular izquierda	Hipertrofia ventricular izquierda demostrada por electrocardiograma	Si NO	Proporción
Presión sanguínea	Presión sanguínea sistólica	mmHg	Mediana, Moda, Media, varianza
Perfil lipídico	Colesterol total HDL	mg/dl mg/dl	Mediana, Moda, Media, varianza
Terapia antirretroviral	Indinavir lopinavir	Número de años de consumo Número de años de consumo	Mediana, Moda, Media Mediana, Moda, Media, varianza
	Tratamiento actual Indinavir		

	Lopinavir	Si-No	Proporción
	Abacavir	Si-No	Proporción
		Si-No	Proporción
	Antecedente de consumo de cigarrillos	SI NO	Proporción
	Consumo de cigarrillos actualmente	SI NO	Proporción
Antecedentes familiares	Enfermedad cardiovascular	SI NO	Proporción

Fuente: Cevallos J, 2011.

3. Muestra:

Se incluyó a 162 pacientes mayores de 20 años y menores de 74 años atendidos ambulatoriamente en la clínica de VIH/SIDA del Servicio de Medicina Interna del Hospital Enrique Garcés de Quito, quienes no presentaban ningún criterio de exclusión ya antes mencionado.

El cálculo se realizó con la prevalencia de la estimación riesgo del riesgo cardiovascular en 10 años en pacientes VIH positivos que reciben TARV, que es del 11,9%, con el 95% de nivel de confianza y precisión del 0.05%. Se calculó con la siguiente fórmulaⁱ

$$n = z^2 \frac{p(1-p)}{e^2}$$

$$n = 1.96^2 \frac{0.119(1-0.119)}{0.05^2}$$

$$n = 3.84 \frac{0.1048}{0.0025}$$

$n = 162$ Pacientes

4. Tipo de estudio

- Estudio descriptivo transversal

5. Procedimiento de recolección de datos:

Los datos serán recolectados mediante dos herramientas electrónicas : la escala reajustada de Framingham (anexo 2) obtenida en la página web del programa de HIV de Copenhagen (www.cphiv.dk/TOOLS/Framingham/tabid/302/Default.aspx) del estudio DAD, publicada por la Sociedad Europea de Cardiología (Noviembre del 2009), y fue publicada en la página oficial en Octubre del 2010, para obtener una valor absoluto de riesgo a cinco y diez años; también se aplicará la herramienta electrónica de la misma página web mencionada (www.cphiv.dk/TOOLS/DADRiskEquations/tabid/437/Default.aspx) escala del estudio DAD (the Data collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs

Study)^{8,26,29} (anexo 1) que valora el riesgo cardiovascular en un período mayor a 5 años, específicamente en pacientes VIH positivos.²⁶

Los modelos de las herramientas que se van aplicar en el presente estudio se encuentran en la sección de anexos, y virtualmente en las páginas webs indicadas anteriormente.

6. Procedimiento de diagnóstico:

Se procederá aplicar las dos herramientas electrónicas con las respectivas escalas a los pacientes VIH positivos que reciban terapia antirretroviral del servicio de Medicina Interna del Hospital Enrique Garcés, se obtendrá el resultado a través de una cálculo electrónico que se reportará de la siguiente forma riesgo como bajo (<1%), moderado (1–5%), alto (5–10%) y muy alto (>10%)²⁶, en el caso de la Ecuación del estudio DAD, y riesgo leve (<10%), riesgo moderado (10-20%) y severo (>20%) a cinco y diez años, en la escala de recalibrada de Framingham^{8,26}.

7. Análisis de datos

Para el efecto de ingreso de datos, análisis de datos y correlación de variables se utilizará el programa Microsoft Excel 2007 (hoja de cálculo) y el software IBM® SPSS® Statistics Version 19.0.0 .IBM Company 2010.

Se va a comparar los factores de riesgo cardiovascular; Si son de distribución paramétrica con T de student y si es de distribución no paramétrica con la U de Mann Whitney. Además para la correlacionar las escalas, se utilizará el coeficiente de Spearman (Rho) que oscila entre -1 y +1, indicándonos asociaciones negativas o positivas respectivamente, cero, significa no hay correlación entre las variables.

Para las variables de tipo cuantitativo se utilizará las funciones estadísticas de media, mediana, moda y varianza; conjuntamente con el análisis del coeficiente de curtosis y asimetría, mientras que para la asociación entre varias cualitativas ordinales simétricas se aplicará coeficiente Gamma. Se adoptó un nivel alfa de significación estadística $<0,05$ en todos los casos.^{18,22,27,28,}

CAPÍTULO VII

RESULTADOS

a. Descripción general de la población:

El presente trabajo se realizó con una muestra de 162 pacientes VIH positivos pertenecientes a la clínica de VIH/SIDA del Servicio de Medicina Interna del Hospital Enrique Garcés, con una media de 36,66 (DE: +/- 10,236) años de edad. Del total de la muestra estudiada, 110 pacientes eran hombres (67.9%) y 52 eran mujeres (32.1%)

Cuadro 17 Estadísticos descriptivos de variables cuantitativas (n=162)

	Media	Mediana	Moda	Desv. típ.	Varianza	Asimetría	Curtosis
escala de Framingham	0,959	0,3	0	1,7378	3,02	3,447	14,42
ecuación DAD	0,974	0,5	0,3	1,3059	1,705	2,796	8,694
edad	36,66	35	30	10,236	104,772	0,734	0,056
PAS mmHg	104,58	100,5	100	14,476	209,549	0,788	1,122
colesterol total	192,62	180	189	65,332	4268,3	1,365	3,947
HDL	48,09	46	48	16,925	286,452	1,269	3,176
número de años de consumo de indinavir	0	0	0	0	0		
número de años de consumo de lopinavir	0,9	0	0	1,59	2,529	1,863	2,524

Fuente: Cevallos J, 2011.

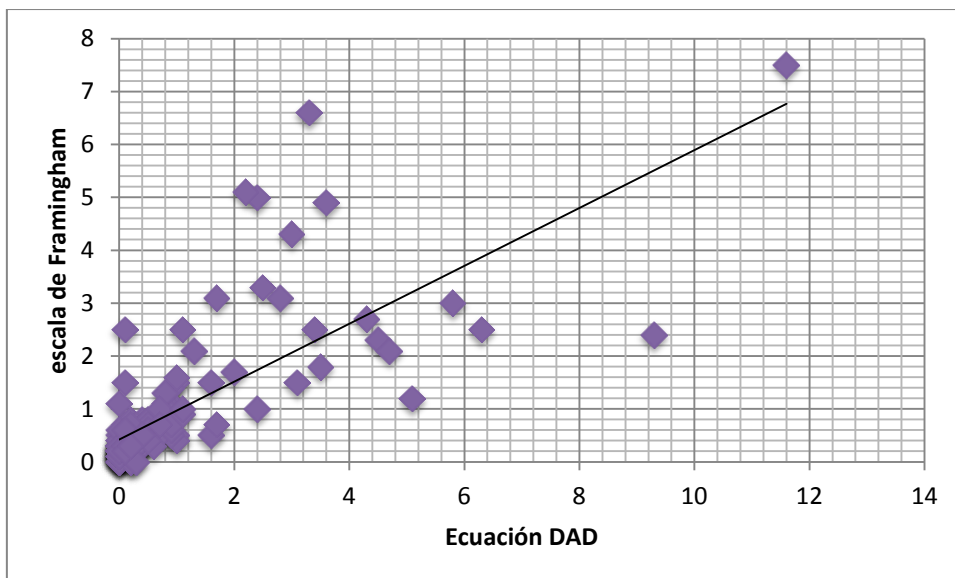
Cuadro 18. Correlación de la escala de Framingham Vs. Ecuación DAD

			Ecuación DAD
Rho de Spearman	Ecuación de Framingham	Coeficiente de correlación	,812
		Sig. (bilateral)	,000
		N	162

Fuente: Cevallos J, 2011.

Al representar la relación de estas dos variables en un diagrama de dispersión, se obtiene una correlación positiva al trazar la línea de tendencia.

Figura 5 Diagrama de dispersión correlación entre la Escala de Framingham Vs ecuación DAD



Fuente: Cevallos J, 2011.

1. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en los pacientes VIH positivos

Los factores de riesgo cardiovascular más prevalentes en la población VIH positiva de la clínica de VIH/SIDA del Servicio de Medicina Interna del Hospital Enrique Garcés fueron el colesterol HDL bajo, hipercolesterolemia y los antecedentes de tabaquismo.

Cuadro 19

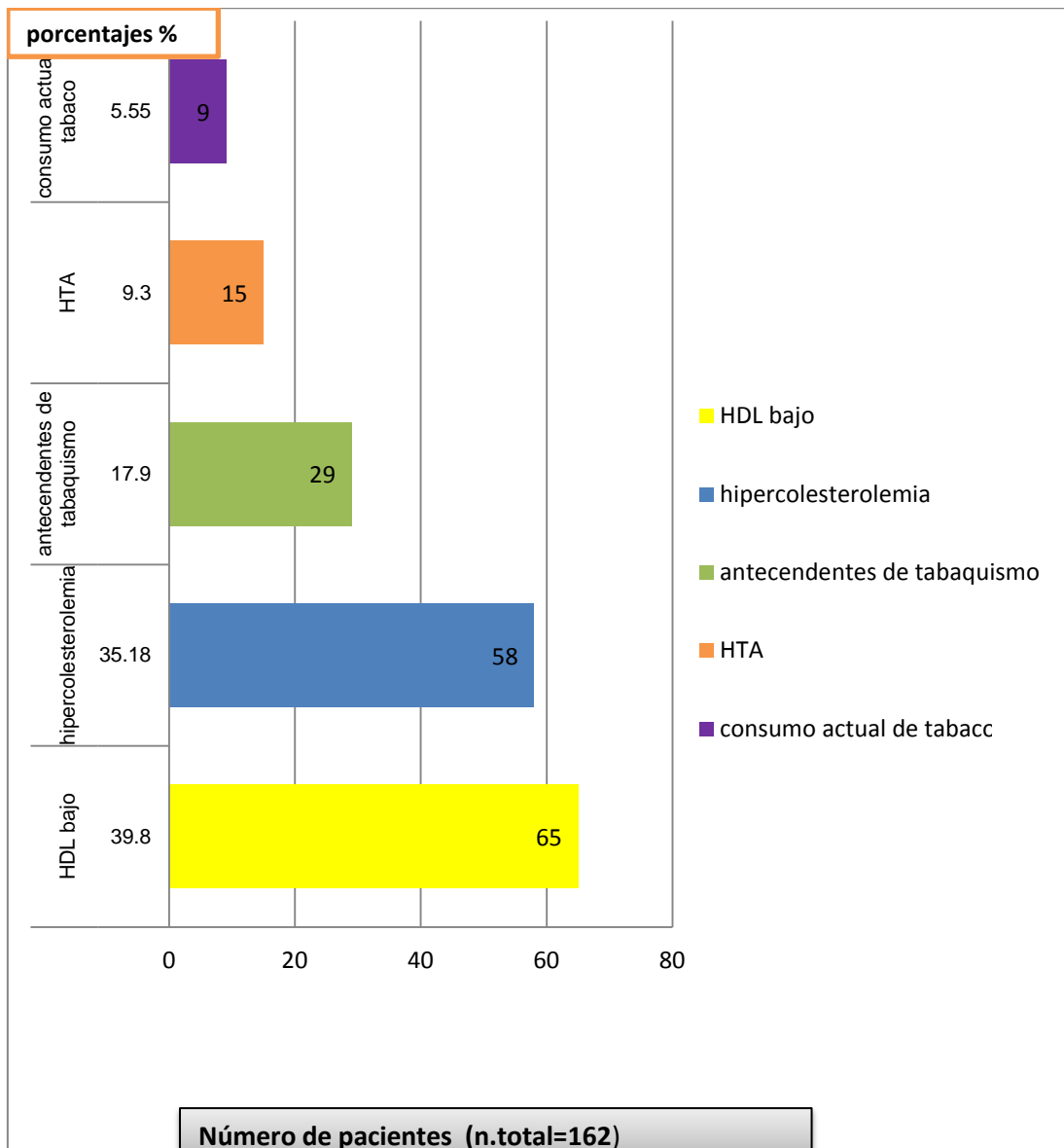
Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en los pacientes VIH positivos de la clínica de VIH/SIDA del Servicio de Medicina Interna Hospital Enrique Garcés

Variables	porcentaje %	
HDL bajo	39.8	→ DISLIPIDEMIA
hipercolesterolemia	35.18	
antecedente tabaquismo	17,9	
HTA	9,3	
consumo actual de tabaco	5.55	

Fuente: Cevallos J, 2011.

Figura 6

Factores de riesgo cardiovascular en pacientes VIH positivos de la clínica VIH/SIDA del HEG



Fuente: Cevallos, J. 2011

2. Correlaciones de las escalas de Framingham y ecuación DAD con variables cuantitativas

Posterior al análisis de prevalencia se procedió a realizar correlaciones de las dos escalas con las variables cuantitativas mediante el coeficiente de Spearman para variables no paramétricas:

Cuadro 20 **Edad Vs Ecuación del DAD – Escala de Framingham**

			Ecuación DAD	Escala de Framingham
Rho de Spearman	Edad	Coeficiente de correlación	,744	,732
		Sig. (bilateral)	,000	,000

Fuente: Cevallos J; 2011

Cuadro 21 **Correlación de colesterol HDL bajo Vs Ecuación de DAD - Escala de Framingham**

			Ecuación DAD	Escala de Framingham
Rho de Spearman	Colesterol HDL bajo	Coeficiente de correlación	-1.79,	-,333
		Sig. (bilateral)	,002	,000
		Total	162	162

Fuente: Cevallos J; 2011.

Cuadro 2 **Correlación número de años de consumo lopinavir Vs DAD - Framingham**

			Ecuación DAD	Escala de Framingham
Rho de Spearman	N° años de consumo de lopinavir	Coeficiente de correlación	,054	-,069
		Sig. (bilateral)	,493	,385
		Total	162	162

Fuente: Cevallos J; 2011

3. Correlaciones de las escalas de Framingham y ecuación DAD con variables ordinales

Cuadro 23 Correlación del consumo actual de abacavir Vs Ecuación de DAD- Framingham

	escalas	Valor	Error típico de asimetría	T aproximada	Sig. aproximada
Ordinal por Gamma ordinal	DAD	-,340	,209	-1,319	,187
Ordinal por Gamma ordinal	Framingham	-,116	,549	-,195	,846

Fuente: Cevallos J; 2011

Cuadro 24 Correlación consumo actual de lopinavir Vs de escala DAD- Framingham

	escalas	Valor	Error típico de asimetría	T aproximada	Sig. aproximada
Ordinal por Gamma ordinal	DAD	,155	,112	1,385	,166
Ordinal por Gamma ordinal	Framingham	-,031	,104	-,299	,765

Fuente: Cevallos J;2011

4. Correlación del consumo de consumo actual de tabaco VS escala de Framingham y ecuación del DAD

Cuadro 25

U MANN WHITNEY

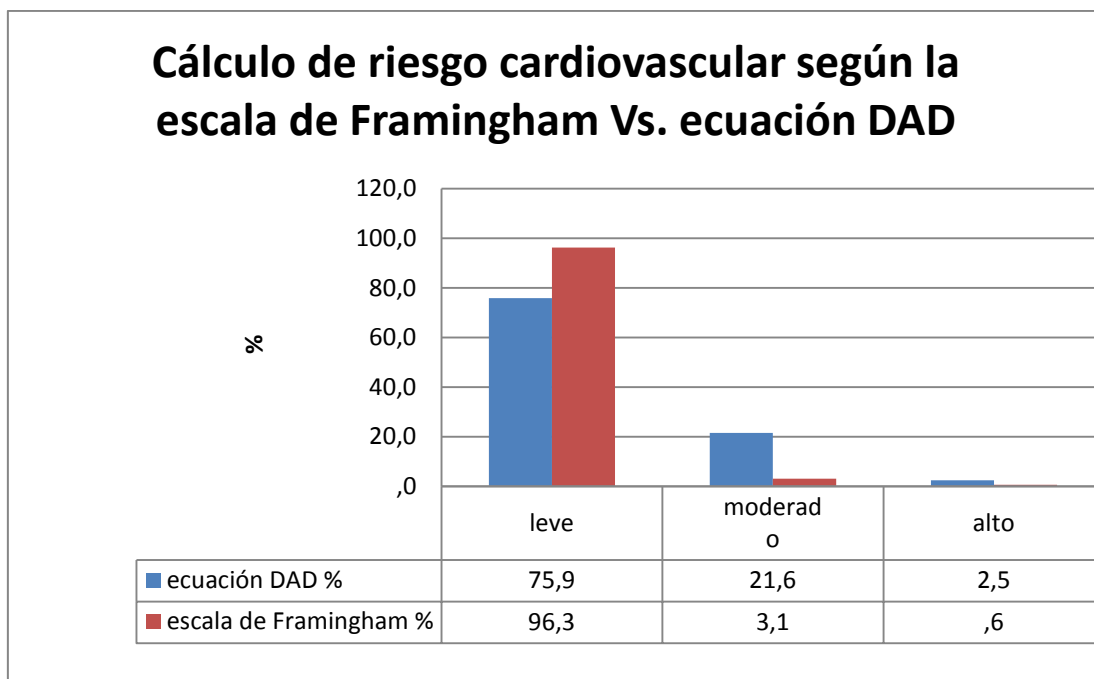
FUMADOR ACTUAL	Media	Media	U	p≤ 0,05
Framingham	1,022	0,955	384,500	,025
D.A.D.	1,489	0,944	339,000	,010

Fuente: Cevallos J; 2011

5. Cálculo de riesgo cardiovascular con ecuación del DAD y escala recalibrada de Framingham

En la población del estudio se obtuvo como resultado que la mayoría de pacientes (n=123; n. total=162) presentó un riesgo cardiovascular leve según la escala del DAD.

Figura 8



Fuente: Cevallos J; 2011

CAPÍTULO IX

DISCUSIÓN

a. VIH , TARGA y riesgo cardiovascular

El importante avance en el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) que se ha producido en la última década ha permitido una mejora significativa en el pronóstico a largo plazo y la supervivencia de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Por lo cual, en la actualidad la infección por el VIH ha llegado a convertirse en una infección crónica controlable en la mayoría de los pacientes. Debido a esto, actualmente las principales causas de morbilidad entre personas infectadas por el VIH que reciben TARGA estable son similares a las de la población general.¹⁷

Con la utilización de la terapia antirretroviral de gran actividad se han suscitado controversias ya que por un lado se ha observado un descenso marcado de las infecciones y las enfermedades oportunistas, definitorias o no de sida, y una mejoría de la calidad de vida de los pacientes,¹⁵ pero a su vez está ampliamente estudiado en la bibliografía que hay un incremento del riesgo cardiovascular, tanto por la propia enfermedad del VIH, como por el tiempo y uso de TARGA.⁴

Según los datos obtenidos en el presente estudio, los factores de riesgo cardiovascular en la población VIH positiva más prevalentes fueron: el colesterol HDL bajo con 39.8%, seguido de hipercolesterolemia con 35.18%. Si comparamos estos resultados con los obtenidos en otros estudios como un estudio realizado en Estados Unidos en el año 2010 publicado en el Clinical Care Options donde se comparó la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular de la

población general con la población VIH positiva, se concluyó que el factor de riesgo cardiovascular más prevalente en la población VIH positiva fue la dislipidemia con 23.3% seguido de la HTA con 21.6%⁸⁵.

Un estudio realizado en Colombia sobre la prevalencia de Síndrome metabólico en pacientes VIH positivos en el año 2008, encontró que los factores de riesgo cardiovascular más prevalentes en los pacientes con síndrome metabólico fueron la hipertrigliceridemia con 96.5% y niveles de colesterol HDL-bajo con 69%.⁹⁰ En un estudio similar realizado en Perú sobre alteraciones metabólicas en pacientes VIH positivos quienes recibían terapia antirretroviral, la hipertrigliceridemia con 52.8%, seguido de niveles bajos de colesterol HDL con 30,6% y la hipercolesterolemia con 25% fueron las alteraciones metabólicas más frecuentes.⁹¹

Es decir los factores de riesgo cardiovascular más prevalentes en este estudio coinciden con resultados obtenidos en otros estudios realizados en pacientes VIH positivos que recibían TARGA, tanto en poblaciones norteamericanas como latinoamericanas.

De acuerdo a los objetivos del presente se decidió establecer una diferenciación entre los factores de riesgo cardiovasculares de la población VIH positiva con la población general. Por lo cual se citan a continuación algunos estudios de prevalencia de riesgo cardiovascular en la población general.

En un estudio realizado en Madrid en el año 2008, sobre prevalencia de síndrome metabólico el factores de riesgo más prevalente fue: el colesterol HDL-bajo con un 20.08%, seguido de la HTA con un 20.03%.⁸⁷

Según el estudio CARMELA donde se evaluaron los factores de riesgo cardiovasculares en varias ciudades de América Latina en el año 2008, se obtuvo como resultados que los factores

de riesgo cardiovascular más prevalentes en la ciudad de Quito fueron la hipercolesterolemia (21.6%) y el tabaquismo (21.05%).⁸⁸

En un estudio realizado en Estados Unidos en el año 2010 acerca de la prevalencia de factores de riesgo en la población laboral entre 33 y 55 años, se vieron que los factores de riesgo cardiovascular más prevalentes fueron la dislipidemia con 17.6%, seguido de la HTA con 15.9%.⁸⁵

En conclusión el factor de riesgo cardiovascular más prevalente en la población general es la dislipidemia (HDL-bajo e hipercolesterolemia) el cual coincide con el factor de riesgo cardiovascular más prevalente en la población VIH positiva del presente estudio y de estudios realizados a mayor escala.

Dentro de los hallazgos obtenidos tras el cálculo del riesgo cardiovascular mediante la ecuación de Framingham, se encontró que la mayoría de pacientes obtuvieron un puntaje que los calificó con riesgo cardiovascular leve, 96.3% en esta categoría, a 3.1% se lo clasificó como riesgo cardiovascular moderado y 0.6% se lo clasificó con riesgo cardiovascular elevado; con la ecuación DAD se obtuvieron los cálculos 75.9% con un riesgo cardiovascular leve; 21,6% con moderado y un 2.5% con severo; Si comparamos estos resultados con estudios previos realizados en la clínica de VIH/ Sida del Servicio de Medicina Interna del Hospital Enrique Garcés se encontró un riesgo cardiovascular leve del 94.4%, moderado del 2.9% y un 0.7% elevado obtenido después de calcular con la escala de Framingham, Jarrín M; Ortiz S, 2010⁸³. Es decir los datos de otros estudios al relacionarlos con los obtenidos, claramente coinciden en esta población específica.

Además en un estudio realizado por Albuja C; Villamar M, 2009 en la clínica de VIH /SIDA del Hospital Enrique Garcés, se encontró una prevalencia del 30% en hombres y del 40% en

mujeres de síndrome metabólico, lo que significa que a pesar de los adecuados controles de la infección, el riesgo potencial de riesgo cardiovascular es evidente.⁸⁴

Por otro lado de este mismo análisis se puede derivar que los datos obtenidos tanto con la ecuación DAD como con la de Framingham, son similares; Y al aplicar el coeficiente de correlación de Spearman, se observó que estas escalas presentan una correlación fuerte y estadísticamente significativa, a pesar de que la escala de DAD fue creada específicamente para pacientes VIH positivos y cuenta con parámetros como el consumo de antirretrovirales (específicamente indinavir, ritonavir y abacavir).

En cuanto a la terapia antirretroviral, se analizó en el presente estudio la correlación del consumo actual de abacavir y lopinavir Vs. Framingham y la ecuación del DAD mediante el coeficiente de Gamma para variables ordinales, y demostró que no hay una correlación de su consumo con el riesgo cardiovascular ($p < 0.05$). Aunque se debe tomar en cuenta que los antirretrovirales actúan sobre el nivel del colesterol total y el colesterol HDL que son los factores que expresan mayor prevalencia en este estudio; en conclusión indirectamente actúan aumentando el riesgo cardiovascular. En contraste con el análisis de correlación del colesterol HDL bajo con la escala de Framingham y ecuación DAD, en la que hubo una correlación estadísticamente significativa. ($p < 0.05$).

Si relacionamos esta información con la de otros estudios como el Kaiser Permanente Registry Study la tasa de infartos agudos de miocardio (IAM) en pacientes que recibían inhibidores de la proteasa (IP) no fue estadísticamente superior a la de los pacientes que no recibían IPs.¹⁷ En la California Medicaid (Medi-Cal), que incluye datos de 28.513 pacientes infectados por el VIH, el RR para el desarrollo de ECV entre pacientes menores de 33 años que recibían TARGA fue de 2,06 ($p < 0,001$), y no se halló asociación entre la exposición al TARGA y ECV en otros grupos de edad.¹⁴ En el análisis de los datos de la Veterans Affairs Quality Enhancement Database for

HIV, en la que 36.766 pacientes infectados VIH fueron seguidos durante una media de 40 meses, la incidencia de episodios cardiovasculares o cerebrovasculares no fue significativamente mayor entre pacientes que recibían IP que entre los que no.¹¹ En contraposición con estos estudios hay otras publicaciones que relacionan que el tiempo de exposición a TARGA aumenta en riesgo cardiovascular en pacientes VIH positivos.

A más de analizar estas correlaciones se analizó la variable de la edad cuya media fue 36,6 años, lo cual coincide con el estudio realizado la clínica de VIH/SIDA del Servicio de Medicina Interna del Hospital Enrique Garcés Jarrín M; Ortiz S, 2010, en donde la media de edad fue 36,3 años. En el presente estudio se correlacionó mediante el coeficiente de Spearman la edad con la escala de Framingham y la ecuación DAD, cuya relación fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$). ; lo que se traduce en que a mayor edad, mayor riesgo cardiovascular.

Adicionalmente se utilizó la prueba de Mann-Whitney usada para comprobar la heterogeneidad de dos muestras ordinales, con la cual se correlacionó el consumo actual de tabaco con la escala de Framingham y la ecuación de edad, y se demostró que los grupos son independientes, y fue estadísticamente significativo. ($p < 0.05$).

b. Limitaciones y fortalezas del estudio

1. Limitaciones del estudio:

- La población estudiada fue relativamente joven, lo cual pudo haber ocasionando un sesgo en el cálculo del riesgo cardiovascular de las dos escalas utilizadas.
- El estudio no contó con la participación de población VIH positiva asociada a diabetes, por lo cual no se pudo calcular su prevalencia ni hacer las respectivas comparaciones con la ecuación del DAD y Framingham.

- En la clínica de VIH/SIDA del Servicio de Medicina Interna del Hospital Enrique Garcés, no se usa indinavir en la terapia antirretroviral por lo cual solo se pudo realizar la correlaciones de riesgo cardiovascular con abacavir y lopinavir.

2. Fortalezas del estudio:

- El presente estudio no presenta conflicto de interés ya que fue financiado por la autora del estudio y únicamente con fines académicos y por el bienestar del paciente.
- La estratificación del riesgo cardiovascular fue realizada con escalas regidas por normativas internacionales, y utilizadas en estudios a gran escala como el DAD (The data collection on adverse effects of anti-hiv drugs study).
- El estudio fue hecho en población ecuatoriana y por ende los resultados son aplicables para la misma específicamente en la clínica de VIH/Sida del Servicio de Medicina Interna del Hospital Enrique Garcés.

CAPÍTULO X

CONCLUSIONES

1. El factor de riesgo cardiovascular más prevalente en la población VIH de la clínica de VIH/SIDA del Servicio de Medicina Interna del Hospital Enrique Garcés, fue el colesterol HDL bajo, seguido de la hipercolesterolemia y el antecedente de tabaquismo.
2. Al aplicar tanto la ecuación de DAD como la de Framingham, y calcular el riesgo cardiovascular se obtuvo que la población estudiada presenta un riesgo cardiovascular bajo en su mayoría, de un 96.3% para Framingham y 75.9% según ecuación del DAD.
3. La escala de Framingham y la ecuación del DAD tienen una fuerte correlación que es estadísticamente significativa ($p<0.05$); y por lo tanto se concluye que ninguna de las dos supra o subestima el riesgo cardiovascular.
4. Los antirretrovirales, específicamente abacavir y ritonavir según se demostró en este estudio no se correlacionan con el riesgo cardiovascular ($p<0.05$) en los pacientes VIH positivos de la clínica de VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés.

CAPÍTULO X

RECOMENDACIONES

1. Se debería realizar un análisis posterior tomando en cuenta en un nuevo estudio a pacientes diabéticos para obtener su correlación con respecto al riesgo cardiovascular en pacientes VIH positivos.
2. Aplicar en el servicio de Medicina Interna del Hospital Enrique Garcés programas de prevención y seguimiento en la población VIH positiva que presenta riesgo cardiovascular leve para evitar posteriores complicaciones, e implementar medidas urgentes en los pacientes que presenta un riesgo cardiovascular alto.
3. Mejorar el control para valorar riesgo cardiovascular en pacientes mayores de 40 años, en los cuales se debería realizar electrocardiograma para definir criterios de hipertrofia ventricular izquierda.

CAPÍTULO XI

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castro C, Santos A. Riesgo cardiovascular en pacientes con VIH, Revista de Medicina Interna México 2008; 24(4):284-8
2. Dra. Escobar M, Dra. Torres A. Factores de riesgo cardiovascular en el paciente con infección por VIH, Revista Médica Electrónica enero-Febrero 2010; v.32 n.1
3. Currier J, Taylor A Coronary heart disease in HIV-infected individuals. J Acquir Immune Defic Syndr 2007; 33:506-12.
4. Dr. Mora A. boletín de la sociedad española de Medicina interna 2007, vol4 (15):3.
5. Bernardino de la Serna J. Ramón J. Controversias y futuro del abordaje de la enfermedad cardiovascular en pacientes con VIH, Revista de Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica. 2009;27(Supl 1):48-53,
6. Knobel H, Jerico C, Montero M, Sorli ML, Velat M, Guelar A, et al. Global cardiovascular risk in patients with HIV infection: concordance and differences in estimates according to three risk equations (Framingham, SCORE, and PROCAM). AIDS Patient Care STDS. 2007;21: 452-7.
7. Morano L. Ruiz I. Enfermedad cardiovascular e infección por el virus de inmunodeficiencia adquirida. Revista Panamericana de Infectología 2007;9(3):39-49
8. Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. AIDS. 2008;17(8):1179–93.
9. Priscilla Y. Hsue, MD, Co-Chair. Screening and Assessment of Coronary Heart Disease in HIV-Infected Patients. American Heart Association 2008; 118:e41-e47.

10. Knobel H, Jericó C, Global cardiovascular risk in patients with HIV infection: concordance and differences in estimates according to three risk equations (Framingham, SCORE, and PROCAM). 2007 Jul;21(7):452-7.
11. Galindo J, von Wichmann M. Problemas actuales de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: factores que alteran la respuesta al tratamiento e infecciones de transmisión sexual. Revista de Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica 2006;24(Supl. 2):1-12
12. Dau B. Holodniy M. The Relationship Between HIV Infection and Cardiovascular Disease. Current Cardiology Rev. 2008 August; 4(3): 203–218.
13. Camacho I, Camacho A. Factores de riesgo cardiovascular dependientes del tratamiento antirretroviral Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica 2009, 27(Supl 1):24-32
14. Ferrari E, Bassichetto K. Perfil Lipídico, Factores de Riesgo Cardiovascular y Síndrome Metabólico en un Grupo de Pacientes con SID, revista uruguaya de patología clínica 2007 ; 3(9) 15
15. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L.J. (abstract #43LB) Impact of specific NRTI and PI exposure on the risk of myocardial infarction: a case-control study nested within FHDH ANRS CO4. Montreal, Canada: 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2009.
16. García L, Gómez M. Riesgo cardiovascular del paciente hipertenso con seguimiento prolongado en atención primaria. El efecto del envejecimiento. Revista Española de Salud Pública 2007; 81(4
17. Fernández P, Pértiga S. Relación entre variables cuantitativas. Metodología de la Investigación, 2008. 4: 141-144.
18. Ferrari E, Bassichetto K. Perfil Lipídico, Factores de Riesgo Cardiovascular y Síndrome Metabólico en un Grupo de Pacientes con SID, revista uruguaya de patología clínica 2007 ; 3(9) 15

19. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, I. (abstract #43LB) Impact of specific NRTI and PI exposure on the risk of myocardial infarction: a case-control study nested within FHDH ANRS CO4. Montreal, Canada: 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2009.
20. García L, Gómez M. Riesgo cardiovascular del paciente hipertenso con seguimiento prolongado en atención primaria. El efecto del envejecimiento. Revista Española de Salud Pública 2007; 81(4)
21. Fernández P, Pértiga S. Relación entre variables cuantitativas. Metodología de la Investigación, 2008. 4: 141-144.
22. Suniti S, MD. . Epidemiología de la Infección VIH en el Mundo en Desarrollo, beta globedia, 2010. (<http://ec.globedia.com>)
23. Rugg D. Ministerio de Salud pública del Ecuador, Programa Nacional del Control y prevención de VIH-ITS. Informe Nacional sobre los progresos realizados en la aplicación del UNGASS, 2010.
24. Sebben A., Ramos A. Alteraciones Metabólicas, Terapia Antirretroviral y Enfermedad Cardiovascular en Adultos Mayores Portadores de VIH, Revista brasileira de cardiología. 2009; 93(5) : 549-556,
25. Gil-Guillén V. Orozco D. Concordancia de las escalas REGICOR y SCORE para la identificación del riesgo cardiovascular alto en la población española. 31. Epidemiología y prevención 2007 60 (10).
26. Friis-Møller N, Thiebaut R. Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the Data collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs Study. 2 The European Society of Cardiology, 2010. 1741-8F267
27. Hernández R, Fernández C. Análisis de los datos cuantitativos Metodología de la investigación 2006. 8,10. Págs 407-499
28. León G. Epidemiology, Edición 4ta. capítulo 20. 2008

29. Friis-Møller N, Reiss, P. Risk of myocardial infarction in association with different classes of antiretroviral drugs. *New England Journal of Medicine* 2007. 356:1723–1735
30. Worm SW, Sabin C. Risk of myocardial infarction in HIV patients exposed to specific antiretroviral drugs from the three major drug classes: the D:A:D study. *Journal of Infectology Disease* 2009. 201:318–330.
31. Chirovsky DR, Fedirko V, Prospective studies on the relationship between high-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular risk: a systematic review. *European Journal Cardiovascular Prevention Rehabilitation* 2009; 16:404–423.
32. Hsue PY, Hunt PW, Wu Y, Schnell A. Association of abacavir and impaired endothelial function in treated and suppressed HIV-infected patients. *AIDS* 2009; 23:2021–2027.
33. Escobar L. *Investigación Científica para Médicos*. 3ª edición, Quito Ecuador. Pág 154
34. GESIDA, grupo de estudio de SIDA, Secretaria del plan Nacional sobre el SIDA, diciembre del 2000 efectos adversos a corto y largo plazo de la terapia antirretroviral, pag.44. ([www,campusether.com](http://www.campusether.com))
35. Friis-Møller N, Sabin C, Weber R, D'Arminio Monforte A, El-Sadr WM, Reiss P, et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;349:1993-2003.
- 36 Smith KY, Weinberg WG, Dejesus E, Fischl MA, Liao Q, Ross L, et al. Fosamprenavir or atazanavir once daily boosted with ritonavir 100 mg, plus tenofovir/emtricitabine, for the initial treatment of HIV infection: 48-week results of ALERT. *AIDS Res Ther*. 2008;5:5.
- 37 Eron J Jr, Yeni P, Gathe J Jr, Estrada V, DeJesus E, Staszewski S, et al. The KLEAN study of fosamprenavir/ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir/lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2006;368:476-82

38 Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet*. 2008;372:646-55.

39. Hsue P, Wu Y, Schnell A, Ganz P, Hunt P, Hatano H, et al. Association of abacavir and HIV disease factors with endothelial function in patients on long-term suppressive ART. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 8-11 2009, Montreal, Canada. Abstract 723.

40. Bonfanti P, Giannattasio C, Ricci E, Facchetti R, Rosella E, Franzetti M, et al. HIV and metabolic syndrome: a comparison with the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;45:426-31.

41. Wand H, Calmy A, Carey DL, Samaras K, Carr A, Law MG, et al. Metabolic syndrome, cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus after initiation of antiretroviral therapy in HIV-infection. *AIDS*. 2007;21:2445-53.

42. Mangili A, Jacobson DL, Gerrior J, Polak JF, Gorbach SL, Wanke CA. Metabolic syndrome and subclinical atherosclerosis in patients infected with HIV. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1368-74.

43. van Leuven SI, Franssen R, Kastelein JJ, Levi M, Stroes ES, Tak PP. Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(1):3-7

44. Coll B, Parra S, Alonso-Villaverde C, et al. The role of immunity and inflammation in the progression of atherosclerosis in patients with HIV infection. *Stroke*. 2007;38(9):2477–84.
45. Mu H, Chai H, Lin PH, Yao Q, Chen C. Current update on HIV-associated vascular disease and endothelial dysfunction. *World J Surg*. 2007;31(4):632–43.
46. Jacobson D, Knox T, Spiegelman D, Prevalence of evolution and risk factor for fat atrophy and fat deposition in a cohort of HIV- infected men and woman. *Clin Infect Dis* 40:1837,2005
47. Kotler D. HIV lipodystrophy etiology and pathogenesis, Body composition and metabolic alterations: etiology and pathogenesis. *AIDS, Read* 13, S5, 2003
48. Brinkman K, Mitochondrial toxicity of HIV nucleoside reverse transcriptase inhibitors, Up to date(16.1),2008, Waktham, MA, EEUU
49. Brinkman K, Smeitink J, Romijn J, Reiss P. Mitochondrial toxicity of HIV nucleoside reverse transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 354: 1112-5, 2000.
50. Leow M, Addy C, Mantzoros C. human Immunodeficiency Virus Highly active antiretroviral therapy. Associated Metabolic Syndrome: clinical presentation, pathophysiology, *J. Clinics Endocrinol Metab* 88:1961-76.2003
51. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(7):2506–12.
52. Obel N, Thomsen HF, Kronborg G, et al. Ischemic heart disease in HIV-infected and HIV-uninfected individuals: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis*. 2007;44(12):1625–53 .
- Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, Partisani M, Costagliola D. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *AIDS*. 2003;17(17):2479–86.

54. Kuller L. Elevated levels of interleukin-6 and D-dimer are associated with an increased risk of death in patients with HIV. Program and Abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections Abstract 139 2008 Feb.
55. Mu H, Chai H, Lin PH, Yao Q, Chen C. Current update on HIV-associated vascular disease and endothelial dysfunction. *World J Surg.* 2007;31(4):632–43
56. Kwong GP, Ghani AC, Rode RA, et al. Comparison of the risks of atherosclerotic events versus death from other causes associated with antiretroviral use. *AIDS.* 2006;20(15):1941–
57. 70. Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, Chang SW, Louis TA. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 2003;348(8):702–10.
58. Calmy A, Nguyen A, Montecucco F. HIV activates markers of cardiovascular risk in a randomized treatment interruption trial: STACCATO. Program and Abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections Abstract 140 2008 Feb.
59. Lijfering WM, Sprenger HG, Georg RR, van der Meulen PA, van der Meer J. Relationship between progression to AIDS and thrombophilic abnormalities in HIV infection. *Clin Chem.* 2008
60. Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients--association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS.* 2003;17(8):1179–93.
61. Chotikorn Khunnawat MD , Siddharth Mukerji, MD, Daniel Havlichek Jr., MD, Rabih Touma, MD, George S. Abela, Cardiovascular Manifestations in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients, *American Journal of Cardiology* Volume 102, Issue 5 , Pages 635-642, 1 September 2008.
62. Velasquez EM, Glancy DL. Cardiovascular disease in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J La State Med Soc.* 2003;155:314–324

63. Prendergast BD. HIV and cardiovascular medicine. *Heart*. 2003;89:793–800
64. Majluf-Cruz A, Silva-Estrada M, Sanchez-Barboza R, Montiel-Manzano G, Trevino-Perez S, Santoscoy-Gomez M, et al. Venous thrombosis among patients with AIDS. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2004;10:19–25
65. Mehta NJ, Khan IA. HIV-associated coronary artery disease. *Angiology*. 2003;54:269–275
66. Christopher J O'Donnel^a y Roberto Elosua, Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study, *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:299-310. - Vol.61 Núm 03
67. Dillmon MS, Saag MS, Hamza SH, Adler BK, Marques MB. Unusual thromboses associated with protein S deficiency in patients with acquired immunodeficiency syndrome: case reports and review of the literature. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2005;21:753–75
68. Bijl M, Dieleman JP, Simoons M, van der Ende ME. Low prevalence of cardiac abnormalities in an HIV-seropositive population on antiretroviral combination therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;27:318–320
69. Wadwa S. Mukherjee S. Management of dislipidemia and cardiovascular risk in the HIV-infected patients. Up to date 16.1.1008.EEUU
70. Aram V. Chobanian, George L. Bakris, Henry R. Black, William C.ushman, Lee A. Green, Joseph L. Izzo, Jr, Daniel W. Jones, Barry J. Materson, Suzanne Oparil, Jackson T. Wright, Jr, Edward J. Roccella, and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee, Septimo informe del comité nacional conjunto en prevención, detección, evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial, 2003;42:1206–1252.

71. Svetkey L, Fan W. Management of Hypertension in HIV – infected Patients, Actions-Traitements, 2005
72. National Cholesterol Program ATP III Update 2004: Implications of Recent Clinical Trials for the ATP III Guidelines .
73. Mondy K, Jacobson D, Gerrior J. Metabolic syndrome in HIV infected patients from urban, midwestern Us outpatient population. Clin Infect Dis 44: 1368,2007
74. Mujawar Z, Rose H, Morrow M. Human immunodeficiency virus impairs reverse Cholesterol transport from macrophages: Biol 4: 365, 2006
75. Aoun S. Ramos E. Hypertension in the HIV- infected patient. Curr Hypertens. Rep 2: 478-81.2000
76. GESIDA, grupo de estudio de SIDA, Secretaria del plan Nacional sobre el SIDA, diciembre del 2009: Historia natural. Pags: 1-34 (www.campusether.com)
77. GESIDA, grupo de estudio de SIDA, Secretaria del plan Nacional sobre el SIDA, diciembre del 2009: Virología del VIH. Pags: 1-30 (www.campusether.com)
78. GESIDA, grupo de estudio de SIDA, Secretaria del plan Nacional sobre el SIDA, diciembre del 2009: Control clínico y Seguimiento de los pacientes VIH positivos. Pags: 1-56 (www.campusether.com)
79. Programa Nacional de VIH/SIDA/ITS, Guía atención integral de VIH/SIDA, Ecuador. Recomendaciones de inicio de la terapia antirretroviral. 2010Pags:49-52.
80. S. Hernández et al / Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica. España. 2009;27 (Supl 1):40-47
81. Díaz Rodríguez A, García-Norro Herreros FJ. Cardiología esencial para Atención Primaria. Curso SEMERGEN de Actualización en AP. Dislipemias, 2008, pags24-28.

82. García-Lázaro, Milagros; Rivero Román, Antonio; Camacho Espejo, Ángela; Pérez-Camacho, Inés; Natera Kindelán, Clara; Castón Osorio, Juan José; la Torre Cisneros, Variabilidad en la valoración del riesgo coronario en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana Publicado en Med Clin (Barc). 2007;129:521-4. - vol.129 núm14.
83. Jarrín M, Ortiz S; determinación del riesgo cardiovascular mediante la cuantificación de proteína C reactiva ultrasensible y la aplicación de la ecuación de Framingham en pacientes VIH positivos, en el servicio de Infectología del Hospital Enrique Garcés, Quito 2010.
84. Albuja P, Villamar D, Prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia adquirida atendidos ambulatoriamente en la clínica de VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés de Quito; en los meses de Enero, Febrero y Septiembre del 2009, comparación de los criterios de IDF y ATP III, Quito 2009.
85. Myron S. Cohen, MD, author of the publication about this landmark trial, discusses the implications of the data when considering antiretroviral therapy for HIV-infected patients. Clinical Care Options (CCO). Volume 4. Edition 1 USA 2010.
86. Organización Mundial de la Salud (OMS) Prevención de las enfermedades cardiovasculares. Ginebra, 2008. pag18.
87. J. Gutiérrez Guisado, J. J. López Manzano¹, J. Rodríguez Cid¹, C. Garcés Segura², M. T. Llorens Rufach¹, Prevalence of metabolic syndrome (MS) in laboral population. The heart of Asepeyo, An. Med. Interna (Madrid) v.25 n.7 Madrid jul. 2008.
88. Ferreira ,R. Estudio CARMELA, El riesgo cardiovascular en América Latina. The American Journal of Medicine (2008) 121, 58-65.

89. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Inicio de tratamiento antirretroviral .España. Actualización enero 2011. Pags18-20.
90. Guevara F, Cañón B, Constanza m, Lombo B, Rendón, Prevalencia de síndrome metabólico en pacientes infectados con VIH* Utilizando los criterios del ATP III y de la IDF. Acta médica colombiana vol. 33 n° 4 ~ octubre-diciembre ~ 2008.
91. Braulio M. Valencia Arroyo, Claudia P. Taramona Espinoza, Helard Manrique Hurtado. Alteraciones metabólicas y síndrome metabólico inducidas por la terapia antirretroviral en pacientes con VIH del Hospital Nacional Azobispo Loayza, Lima, Perú. Acta Med Per 25(3) 2008.

ANEXOS

Anexo 1

DAD 5 Year Estimated Risk calculator

Number of years
on:

indinavir:

lopinavir:

Currently on:

indinavir?: ☒ No ☐ Yes

lopinavir?: ☒ No ☐ Yes

abacavir?: ☒ No ☐ Yes

Gender: ☐ Female ☐ Male

Current age in
years:



Current cigarette
smoker?: ☒ No ☐ Yes

Previous cigarette
smoker?: ☒ No ☐ Yes

Diabetic?: ☒ No ☐ Yes

Family CVD
history?: ☒ No ☐ Yes

Systolic blood
pressure: unit: ☒ mm/Hg ☐ cm/Hg ☐ kPa

Total cholesterol unit: ☒ mmol/L ☐ g/L ☐ g/dL ☐ mg/dL

HDL unit: ☒ mmol/L ☐ g/L ☐ g/dL ☐ mg/dL

Calculate

Anexo 2

Escala recalibrada de Framingham



Gender:	<input type="radio"/> Female
	<input type="radio"/> Male
Current age in years:	<input type="text"/>

Cigarette smoker?:	<input type="radio"/> No
	<input type="radio"/> Yes
Diabetic?:	<input checked="" type="radio"/> No
	<input type="radio"/> Yes
ECG-left ventricular hypertrophy (LVH)?:	<input checked="" type="radio"/> No
	<input type="radio"/> Yes

Systolic blood pressure:	<input type="text"/>	<input type="radio"/> mm/Hg
		unit: <input type="radio"/> cm/Hg
		<input type="radio"/> kPa

Total cholesterol	<input type="text"/>	Please enter values for both measurements in the same unit.
HDL	<input type="text"/>	

Calculate